

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 8 月 28 日 (28.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/070707 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 237/32,  
401/06, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 409/12, 417/12,  
471/04, 487/04, 513/04, A61K 31/501, 31/502, 31/5025,  
31/53, 31/5377, 31/541, 31/542, 31/55, 31/551, 31/554,  
A61P 3/10, 7/08, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/06, 29/00,  
31/12, 31/18, 37/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01694

(22) 国際出願日: 2003 年 2 月 18 日 (18.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-42259 2002 年 2 月 19 日 (19.02.2002) JP  
特願2002-199673 2002 年 7 月 9 日 (09.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 世古 卓哉  
(SEKO, Takuya) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中  
央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 小野薬品工業株式会  
社内 Osaka (JP). 竹内 淳 (TAKEUCHI, Jun) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番  
1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内  
Osaka (JP). 高橋 真也 (TAKAHASHI, Shinya) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番  
1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所

内 Osaka (JP). 鎌中 喜久 (KAMANAKA, Yoshihisa)  
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁  
目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研  
究所内 Osaka (JP). 鴨島 渉 (KAMOSHIMA, Wataru)  
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁  
目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研  
究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

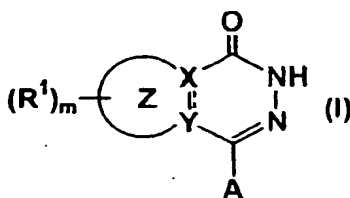
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI  
特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED PYRIDAZINE DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE COMPOUNDS AS THE  
ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 縮合ピリダジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤



failure, hyperalgesia, etc. Moreover, these compounds are useful as agents against retroviruses (HIV, etc.) and sensitizers and immunosuppressants in treating cancer.

(57) Abstract: Fused pyridazine derivatives represented by the following general formula (I) (wherein each symbol is as defined in the description) and pharmaceutically acceptable salts thereof: (I) Because of inhibiting poly(ADP-ribose)polymerase, the compounds represented by the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for various ischemic diseases (in brain, cord, heart, digestive tract, skeletal muscle, retina, etc.), inflammatory diseases (inflammatory bowel disease, multiple cerebroscclerosis, arthritis, etc.), neurodegenerative diseases (extrapyramidal disorder, Alzheimer's disease, muscular dystrophy, lumbar spinal canal stenosis, etc.), diabetes, shock, head trauma, renal

[続薬有]

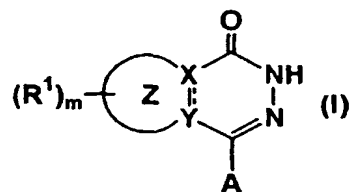
WO 03/070707 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)



## (57) 要約:

一般式 (I) で示される縮合ピリダジン誘導体、またはそれらの薬学的に許容される塩に関する (式中の記号は明細書に記載の通り。 )。



一般式 (I) で示される化合物は、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼを阻害し、種々の虚血性疾患 (脳、脊髄、心臓、消化管、骨格筋、網膜等)、炎症性疾患 (炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎等)、神経変性疾患 (錐体外路系障害、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、腰部脊柱管狭窄症等)、糖尿病、ショック、頭部外傷、腎不全、痛覚過敏等の予防および/または治療剤として有用であり、また、抗レトロウイルス剤 (HIV等)、抗癌療法の増感剤や免疫抑制剤としても有用である。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 明 細 書

縮合ピリダジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬  
 剤

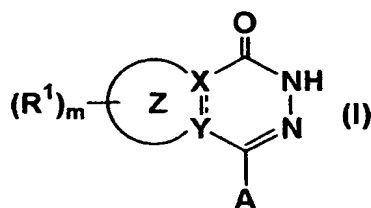
5

## 技術分野

本発明は、縮合ピリダジン誘導体化合物に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるピリダジン  
 誘導体化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15

## 背景技術

ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (以下、PARPと略す。) はD  
 NA損傷に依存して活性化される特異的な核内酵素であり、ニコチンアミド  
 アデニンジヌクレオチド (以下、NAD<sup>+</sup>と略す。) のADP-リボースをヒ  
 20 ストン、DNA-ポリメラーゼ、DNA-トポイソメラーゼ等のタンパク質  
 に転移する反応を司っている。

ところで、DNAがペルオキシナイトライト (ONOO-) や活性酸素等

により損傷を受けると、PARPの異常活性化（ニックの入ったDNAがPARPのZnフィンガードメインに結合すると100倍にも活性化される。）が起こり、電子伝達系に必須のNAD<sup>+</sup>の枯渇が生じ、ATPが減少してエネルギー産生系の破綻が起こることにより、細胞死が起こると考えられている

- 5 (PARP自殺仮説: Free Radic. Biol. Med., 21, 855 (1996); TIPS., 19, 287 (1998)参照)。従って、PARP阻害剤は細胞死抑制剤として有用であると考えられる。

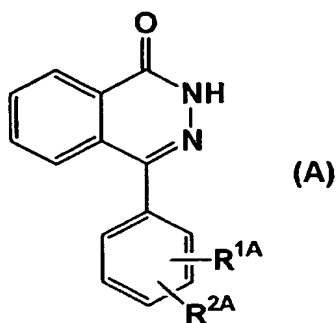
- また、PARPがインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素様プロテアーゼファミリーの一つであるカスパーゼ-3の基質となって限定分解される (Cell., 81,  
10 801 (1995)参照) ことからアポトーシスに関連しているとも言われている。

- さらにPARP阻害剤として一般的に知られている3-アミノベンズアミドやニコチンアミド等は、イン・ビトロ (in vitro) およびイン・ビボ (in vivo) での検討やPARPノックアウトマウスを用いた実験より、脳、心臓、消化管、骨格筋および網膜等の虚血性疾患、関節炎、炎症性腸疾患および多発性  
15 脳硬化症等の炎症性疾患、糖尿病、ショック、錐体外路系障害 (TIPS., 19, 287 (1998); Eur. J. Pharmacol., 350, 1 (1998)参照)、痛覚過敏 (Pain., 72, 355 (1997)参照) といった種々の病態モデルにおいて、細胞死抑制作用ならびに病態の改善作用を有することが報告されている。また、PARP阻害剤はHIVを含む抗レトロウイルス剤 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 180, 504 (1991)参  
20 照)、抗癌療法の増感剤 (Radiat. Res., 126, 367 (1991); Br. J. Cancer., 72, 849 (1995)参照) や免疫抑制剤 (Int. J. Immunopharmac., 17, 265 (1995)参照) としても有用であることが報告されている。

- 以上のことから、PARP阻害活性を有する化合物は、虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、再灌流傷害、術後障害等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多  
25 発性脳硬化症、関節炎、肺障害等）、神経変性疾患（錐体外路系障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、腰部脊柱管狭窄症等）、

緑内障、糖尿病、糖尿病合併症、ショック、頭部外傷、脊髄損傷、腎不全、痛覚過敏、血流障害等の予防および／または治療剤として有用であり、また、抗レトロウイルス剤（HIV等）、抗癌療法の増感剤や免疫抑制剤としても有用である。

- 5 PARP阻害剤としては、例えば、WO00/44726号明細書には、一般式（A）



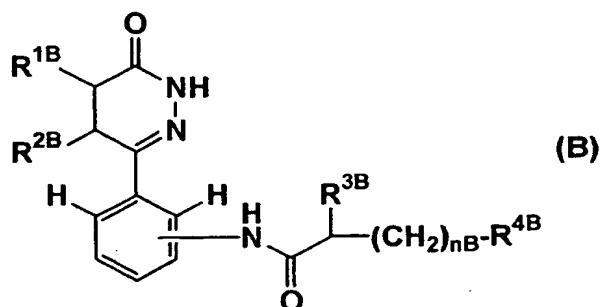
（式中、 $R^{1A}$ は

(i) 水酸基またはアミノ基によって置換されたC1～4アルキル基、または

(ii) 式  $-A^{1A}-A^{2A}-A^{3A}$  で示される基を表わし、

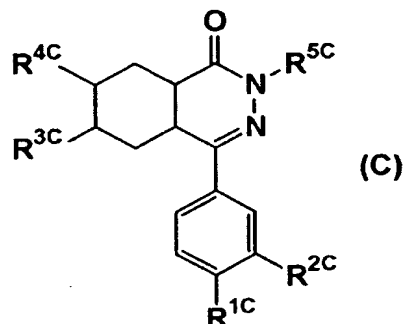
- 10  $A^{1A}$ は $-NR^{3A}C(O)-$ 基等を表わし、 $R^{3A}$ は水素原子、C1～4アルキル基等を表わし、 $A^{2A}$ はC1～8アルキレン基等を表わし、 $A^{3A}$ は(i)水素原子、(ii) $-NR^{17A}R^{18A}$ 基、(iii) $Cyc^{2A}$ 基等を表わし、 $R^{17A}$ は、(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル基等を表わし、 $R^{18A}$ は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル基等を表わし、 $Cyc^{2A}$ 基は、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式
- 15 へテロ環を表わし、 $R^{2A}$ は水素原子、ハロゲン原子等を表わす。) で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体（式中、基の説明は必要な部分を抜粋した。）がPARP阻害活性を有することが記載されている。

また、DE3302021号公開明細書には、一般式（B）



- (式中、 $R^{1B}$ は水素原子、またはC 1～3アルキル基を表わし、 $R^{2B}$ は水素原子を表わすか、 $R^{1B}$ および $R^{2B}$ は一緒になって、C 1～4アルキレンを表わしてもよく、 $R^{3B}$ は水素原子、またはメチル基を表わし、 $n_B$ は0～3を表わし、 $R^{4B}$ は1-ピロリル基等を表わす。)で示される化合物(式中、基の説明は必要な部分を抜粋した。)が血小板凝集阻害作用を有することが記載されている。

また、WO98/31674号明細書には、一般式(C)



- 10 (式中、 $R^{1C}$ はC 1～4アルコキシ基等を表わし、 $R^{2C}$ はC 1～8アルコキシ等を表わし、 $R^{3C}$ および $R^{4C}$ は水素原子を表わすか、 $R^{3C}$ および $R^{4C}$ は一緒になって、単結合を表わし、 $R^{5C}$ は水素原子等を表わす。)で示される化合物(式中、基の説明は必要な部分を抜粋した。)がホスホジエステラーゼ阻害作用を有することが記載されている。
- 15 また、Journal of Medicinal Chemistry, 44(16), 2511-2522 および 2523-2535

(2001)には、

4- (3-クロロ-4-メトキシフェニル) -4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 244077-36-9)、および

- 5      4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 358368-98-6) がホスホジエステラーゼ阻害活性を有することが記載されている。

また、Tetrahedron., 39(20), 3419-27 (1983)には、

- 10      4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 89311-30-8) が合成中間体として記載されている。

また、Synthesis., 240-242 (1995)には、

- 4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 154810-22-7)、
- 15      4- (4-メチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 154810-23-8)、
- 4- (4-フルオロフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 154810-24-9)、
- 4- (4-クロロフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 154810-25-0)、および
- 20      4- (4-ブロモフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry No. 154810-26-1) が合成中間体として記載されている。

Bioorganic and Medicinal Chemistry., 6, 349-454 (1998)には、

- 25      7-ヒドロキシ-4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン (CAS Registry

No. 206126-90-1)、および

4-フェニル-8, 8a-ジヒドロ[1, 3]チアゾロ[3, 4-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン(CAS Registry No. 206126-96-7)が合成中間体として記載されている。

5 Journal of Medicinal Chemistry, 43(12), 2310-2323 (2000)には、

4-(ピリジン-4-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン(CAS Registry No. 212142-89-7)が合成中間体として記載されている。

FR2647676 号公開明細書には、

10 4-tert-ブトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン(CAS Registry No. 134972-12-6)、および

4-エトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン(CAS Registry No. 134973-24-3)が合成中間体として記載されている。

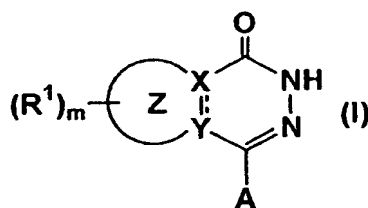
15

#### 発明の開示

本発明者らは、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示されるピリダジン誘導体が目的を達成することを見出した。

20 すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)



(式中、 $R^1$ は、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシ基、(4)水酸基、  
(5)ハロゲン原子、(6)ニトロ基、(7) $NR^2R^3$ 基、(8)C 2～8アシル基、(9)フ  
エニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基、または(10) $NR^2R^3$ 基で置換

5 されたC 2～8アシル基を表わし、

$R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立して、

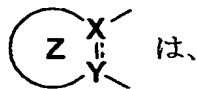
(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

XおよびYは、それぞれ独立して、

(1)C、(2)CH、または(3)Nを表わし、

10  $\equiv$  は、

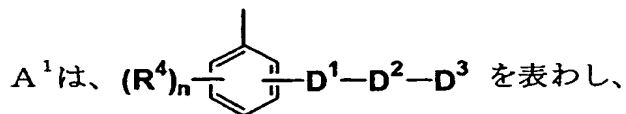
(1)一重結合または(2)二重結合を表わし、



(1)一部または全部飽和されたC 3～10の単環式炭素環アリール、または(2)  
酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を

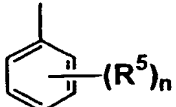
15 含む一部または全部が飽和された3～10員の単環式ヘテロ環アリールを表  
わし、

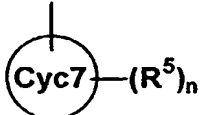
Aは、(1) $A^1$ 、(2) $A^2$ 、(3) $A^3$ 、(4) $A^4$ 、または(5) $A^5$ を表わし、



$A^2$ は、 $-E^1-E^2-E^3-E^4$  を表わし、

20  $A^3$ は、 $-G^1-(\text{Cyc1})-G^2$  を表わし、

A<sup>4</sup>は、を表わし、

A<sup>5</sup>は、を表わし、

D<sup>1</sup>は、

- (1)-NR<sup>6</sup>C(O)-基、(2)-NR<sup>6</sup>C(S)-基、(3)-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-基、(4)  
 5 -CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-基、(5)-CH<sub>2</sub>-O-基、(6)-OC(O)-基、(7)-CH  
 2-NR<sup>6</sup>C(O)-基、(8)-NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>7</sup>-基、(9)-NR<sup>6</sup>C(O)  
 O-基、(10)-NR<sup>6</sup>C(S)NR<sup>7</sup>-基、(11)-NR<sup>6</sup>-基、または(12)-NR<sup>6</sup>  
 C(=NR<sup>7</sup>)-基を表わし、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、

- 10 (1)水素原子、(2)C1~8アルキル基、(3)フェニル基、または(4)フェニル基で  
 置換されたC1~8アルキル基を表わし、

D<sup>2</sup>は、

- (1)C1~8アルキレン基、(2)C2~8アルケニレン基、(3)Cyc2、(4)-(C  
 1~4アルキレン)-O-(C1~4アルキレン)-基、(5)-(C1~4ア  
 15 ルキレン)-S-(C1~4アルキレン)-基、(6)-(C1~4アルキレン)  
 -NR<sup>8</sup>-(C1~4アルキレン)-基、(7)-(Cyc2)-(C1~8アル  
 キレン)-基、(8)-(C1~8アルキレン)-(Cyc2)-基、または(9)  
 -(C1~4アルキレン)-(Cyc2)-(C1~4アルキレン)-基を  
 表わし、

- 20 R<sup>8</sup>は、

- (1)水素原子、(2)C1~8アルキル基、(3)C1~8アルコキシカルボニル基、  
 (4)フェニル基、または(5)フェニル基で置換されたC1~8アルキル基を表わ  
 し、



D<sup>3</sup>は、

(1)水素原子、(2)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基、(3)Cyc<sup>3</sup>、(4)-OR<sup>11</sup>基、(5)COOR<sup>12</sup>基、(6)CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基、(7)シアノ基、(8)ハロゲン原子、(9)-C(=CR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基、または(10)-NR<sup>18</sup>C(=NR<sup>19</sup>)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>基を表

5 わし、

R<sup>9</sup>およびR<sup>13</sup>は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、(2)C<sup>1</sup>～8アルキル基、(3)C<sup>2</sup>～8アルケニル基、(4)C<sup>2</sup>～8アルキニル基、(5)Cyc<sup>3</sup>、(6)C<sup>1</sup>～8アルコキシ基、(7)C<sup>2</sup>～8アルケニルオキシ基、(8)C<sup>2</sup>～8アルキニルオキシ基、または(9)Cyc<sup>3</sup>、C<sup>1</sup>～8アルコキシ基、C<sup>1</sup>～8アルキルチオ基、シアノ基、水酸基、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC<sup>1</sup>～8アルキル基を表わし、

R<sup>10</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、(2)C<sup>1</sup>～8アルキル基、(3)C<sup>2</sup>～8アルケニル基、(4)C<sup>2</sup>～8アルキニル基、(5)C<sup>1</sup>～8アルコキシカルボニル基、(6)C<sup>2</sup>～8アシル基、(7)C<sup>3</sup>～8シクロアルキル基、(8)Cyc<sup>4</sup>、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC<sup>1</sup>～8アルコキシカルボニル基、または(9)C<sup>1</sup>～8アルコキシ基で置換されたC<sup>1</sup>～8アルキル基を表わし、

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、または(2)C<sup>1</sup>～8アルキル基を表わし、

20 R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>はそれぞれ独立して、

(1)水素原子、(2)C<sup>1</sup>～8アルキル基、(3)C<sup>1</sup>～8アルコキシカルボニル基、(4)フェニル基、または(5)フェニル基で置換されたC<sup>1</sup>～8アルキル基を表わし、

R<sup>4</sup>は、

25 (1)水素原子、(2)C<sup>1</sup>～8アルキル基、(3)C<sup>1</sup>～8アルコキシ基、(4)水酸基、(5)ハロゲン原子、(6)ニトロ基、または(7)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>基を表わし、

$R^{22}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、または(2) $C1 \sim 8$ アルキル基を表わし、

$E^1$ は、 $C1 \sim 4$ アルキレン基を表わし、

$E^2$ は、

- 5 (1) $-C(O)NR^{24}$ -基、(2) $-NR^{24}C(O)-$ 基、(3) $-NR^{24}$ -基、(4)  
 $-C(O)O-$ 基、または(5) $-S-$ 基を表わし、

$R^{24}$ は、

(1)水素原子、(2) $C1 \sim 8$ アルキル基、または(3)フェニル基で置換された $C1 \sim 8$ アルキル基を表わし、

- 10  $E^3$ は、

(1)単結合、または(2) $C1 \sim 8$ アルキレン基を表わし、

$E^4$ は、

(1) $C1 \sim 8$ アルキル基、(2) $C2 \sim 8$ アルケニル基、(3) $C2 \sim 8$ アルキニル基、

(4) $Cyc5$ 、(5) $NR^{25}R^{26}$ 基、(6) $OR^{27}$ 基、(7) $SR^{27}$ 基、(8) $COOR^{27}$

- 15 基、(9)2個の $OR^{25}$ 基で置換された $C1 \sim 8$ アルキル基、(10)1～3個のハ  
 ロゲン原子で置換された $C1 \sim 8$ アルキル基、(11)シアノ基、または(12) $C2 \sim 8$ アシル基を表わし、

$R^{25}$ は

(1)水素原子、(2) $C1 \sim 8$ アルキル基、(3) $C2 \sim 8$ アルケニル基、(4) $C2 \sim 8$

- 20 アルキニル基、(5) $Cyc5$ 、または(6) $Cyc5$ または $OR^{28}$ 基で置換された  
 $C1 \sim 8$ アルキル基を表わし、

$R^{26}$ は、

(1)水素原子、(2) $C1 \sim 8$ アルキル基、(3) $C1 \sim 8$ アルコキシカルボニル基、

(4)フェニル基、または(5)フェニル基で置換された $C1 \sim 8$ アルキル基を表わ

- 25 し、

$R^{27}$ は、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C y c 5、または(4)C y c 5で置換された置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>28</sup>は、

(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

5 G<sup>1</sup>は、C 1～8アルキレン基を表わし、

C y c 1は

(1)一部または全部飽和されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10

10 員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わし、

G<sup>2</sup>は、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシカルボニル基、(4)C 2～8アシル基、(5)C y c 6、(6)1～2個のC y c 6、水酸基、またはC 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基またはC 2～8アルケニル基、(7)C y c 6で置換されたC 1～8アルコキシカルボニル基、(8)–C (O)–C y c 6基、(9)ニトロ基、(10)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>基、(11)C 1～8アルコキシ基、または(12)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

15 R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>5</sup>は、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシ基、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>基、(7)NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>基で置換されたC 1～8アルキル基、(8)NH SO<sub>2</sub> OH基、(9)アミノ基、(10)シアノ基、(11)ハロゲン原子、(12)C y c 8、または(13)C y c 8で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

25

$R^{29}$ および $R^{30}$ は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、または(2) $C1 \sim 8$ アルキル基を表わし、

$Cyc2$ 、 $Cyc3$ 、 $Cyc4$ 、 $Cyc5$ 、 $Cyc6$ 、および $Cyc8$ は、それぞれ独立して、

- 5 (1)一部または全部飽和されていてもよい $C3 \sim 10$ の単環または二環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わし、

$Cyc7$ は、

- 10 (1)一部または全部飽和されていてもよい $C3 \sim 10$ の単環または二環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わすが、 $Cyc7$ はベンゼン環を表わさず、

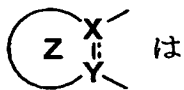
- 15  $Cyc2$ 、 $Cyc3$ 、 $Cyc4$ 、 $Cyc5$ 、 $Cyc6$ 、および $Cyc8$ は、  
(1) $C1 \sim 8$ アルキル基、(2) $C2 \sim 8$ アルケニル基、(3) $C1 \sim 8$ アルコキシ基、  
(4)ハロゲン原子、(5)トリハロメチル基、(6)トリハロメトキシ基、(7) $C1 \sim 8$ アルコキシカルボニル基、(8)オキシ基、(9) $C1 \sim 8$ アルコキシ基またはフェニル基で置換された $C1 \sim 8$ アルキル基、(10)水酸基、および(11) $NR^{29}R^{30}$

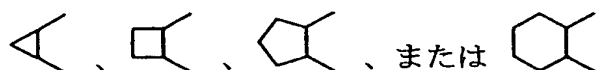
- 20  $^0$ 基から選択される1～3個の基で置換されてもよい；

$m$ および $n$ は、それぞれ独立して、1または2を表わす。

ただし、

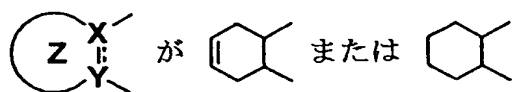
(i)  $A$ が $A^1$ または $A^2$ を表わすとき、





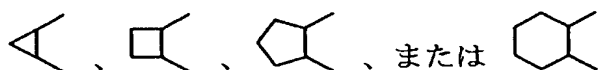
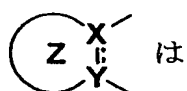
を表わさず、

(ii) AがA<sup>4</sup>を表わし、かつ



5 を表わすとき、R<sup>5</sup>は水酸基またはC 1～8アルコキシ基を表わさず、

(iii) AがA<sup>5</sup>を表わすとき、



を表わさず、

10 (iv) 以下に示す(1)～(13)の化合物は除く；

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン、

(2) 4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン、

15 (3) 4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン、

(4) 4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン、

(5) 4-(4-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン、

20 (6) 4-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン、

- (7) 4-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン、
- (8) 4-(4-ブロモフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン、
- 5 (9) 7-ヒドロキシ-4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン、
- (10) 4-フェニル-8, 8a-ジヒドロ [1, 3] チアゾロ [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン、
- (11) 4-(ピリジン-4-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフ
- 10 タラジン-1 (2H)-オン、
- (12) 4-t-ブトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン、
- (13) 4-エトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン。)
- 15 で示される縮合ピリダジン誘導体化合物またはその薬学的に許容される塩、
- (2) それらの製造方法、および
- (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中、C 1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体であ

20 る。

本明細書中、C 2~8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2~8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

25

本明細書中、C 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、C 2～8アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～8アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、C 1～8アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、C 1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

- 20 本明細書中、C 2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～8アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびそれらの異性体である。

- 25 本明細書中、トリハロメチル基とは、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基である。

本明細書中、トリハロメトキシ基とは、3個のハロゲン原子で置換されたメトキシ基である。

- 本明細書中、C 2～8 アシル基とは、エタノイル（アセチル）、プロパノイル（プロピオニル）、ブタノイル（ブチリル）、ペンタノイル（バレリル）、
- 5   ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 3～8 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

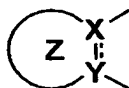
- 本明細書中、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。
- 10   る。

本明細書中、



- によって表わされる、一部または全部飽和されたC 3～10の単環式炭素環
- アリアルとしては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シク
- 15   ロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカ
- ン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シ
- クロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロヘキ
- サジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等が挙げられる。

本明細書中、



20

によって表わされる、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された3～10員の単環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テト



- ラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、  
テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラ  
ジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒ  
5 ドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒド  
ロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼ  
ピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピ  
ン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒ  
10 ドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキ  
セピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、  
テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチイン（ジヒドロチオピラン）、テトラ  
ヒドロチイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロチエピン、テトラヒド  
ロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオ  
キサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ  
15 イソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒ  
ドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロ  
イソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフ  
ラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキ  
サジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒド  
ロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、  
20 テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジア  
ゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジ  
ヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、  
ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラ  
ヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー  
25 ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、  
パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、

ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

- 本明細書中、C y c 1、C y c 2、C y c 3、C y c 4、C y c 5、C y c 6、C y c 7、およびC y c 8によって表わされる、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラ
- 10   ン、オキセピン、チオフェン、チイン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ
- 15   チオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。
- 20   また、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テ
- 25   トラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒド

- ロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロ  
 ピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピ  
 ン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、  
 オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロ  
 5 ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピ  
 ン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テ  
 トラヒドロチオフェン、ジヒドロチイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒ  
 ドロチイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロチエピン、テトラヒドロ  
 チエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキ  
 10 サゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイ  
 ソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒド  
 ロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイ  
 ソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラ  
 ザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサ  
 15 ジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロ  
 オキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テ  
 トラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼ  
 ピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒ  
 ドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、  
 20 ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラ  
 ヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー  
 ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、  
 パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、  
 インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ  
 25 ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ  
 ベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオ





- フェン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒ  
ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ  
キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ  
イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ  
5 フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド  
ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー  
ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー  
ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ  
ドロシンノリン、ベンズオキサチアン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒド  
10 ロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パ  
ーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベン  
ゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾー  
ル、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、  
ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が挙げ  
15 られる。

上記ヘテロ環には、窒素原子が酸化されたN-オキシド体も含まれる。

- 本明細書中、C y c 1、C y c 2、C y c 3、C y c 4、C y c 5、C y  
c 6、C y c 7、およびC y c 8によって表わされる、一部または全部飽和  
されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリールとしては、  
20 シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロ  
ヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、  
シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロ  
オクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキ  
サジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレ  
ン、アズレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロペンタレン、インデン、パ  
ーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パー  
25

ヒドロナフタレン等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルコキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、  
5 環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 10 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、 は $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

- 15 本発明化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。

薬学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。

- 本発明化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テ  
20 トラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチルーD-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、  
25 ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸

塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

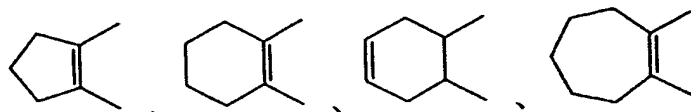
- 5 本発明化合物の薬学的に許容される塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。

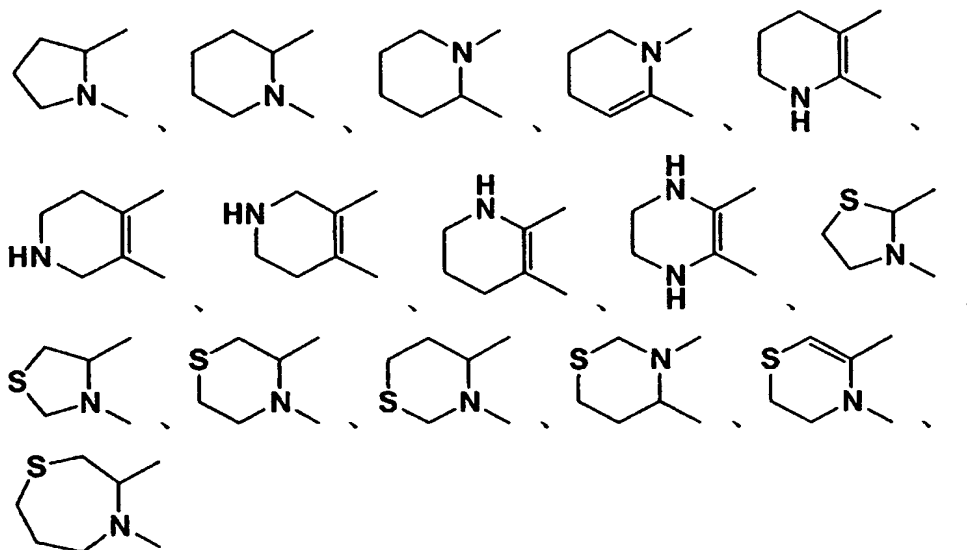
- 10 本明細書中、



- 15 として好ましくは、一部または全部飽和されたC 3～7の単環式炭素環アリール、または酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された3～7員の単環式ヘテロ環アリールである。さらに一部または全部飽和されたC 3～7の単環式炭素環アリールとして好ましくは以下に示すものが挙げられる。



- 20 酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された3～7員の単環式ヘテロ環アリールとして好ましくは以下に示すものが挙げられる。



本明細書中、Aとして好ましくは、 $A^1$ 、 $A^2$ 、または $A^3$ である。

本明細書中、 $D^1$ として好ましくは、 $-NR^6C(O)-$ 基、 $-NR^6C(S)-$ 基、 $-NR^6SO_2-$ 基、または $-CH_2-NR^6-$ 基であり、より好ましく

5 は、 $-NR^6C(O)-$ 基である。

本明細書中、 $D^2$ として好ましくは、 $C1\sim8$ アルキレン基、 $C2\sim8$ アルケニレン基、 $-(C1\sim4アルキレン)-O-(C1\sim4アルキレン)-$ 基、 $-(C1\sim4アルキレン)-S-(C1\sim4アルキレン)-$ 基、 $-(C1\sim4アルキレン)-NR^8-(C1\sim4アルキレン)-$ 基、または $-(C1\sim8$

10 アルキレン)- $(Cyc2)-$ 基であり、より好ましくは、 $C1\sim8$ アルキレン基である。

本明細書中、 $D^3$ として好ましくは、 $-NR^9R^{10}$ 基、または $Cyc3$ である。

本明細書中、 $E^1$ として好ましくは、 $C1\sim4$ アルキレン基である。

15 本明細書中、 $E^2$ として好ましくは、 $-C(O)NR^{24}-$ 基、 $-NR^{24}C(O)-$ 基、 $-NR^{24}-$ 基、または $-S-$ 基である。

本明細書中、 $E^3$ として好ましくは、単結合、または $C1\sim8$ アルキレン基

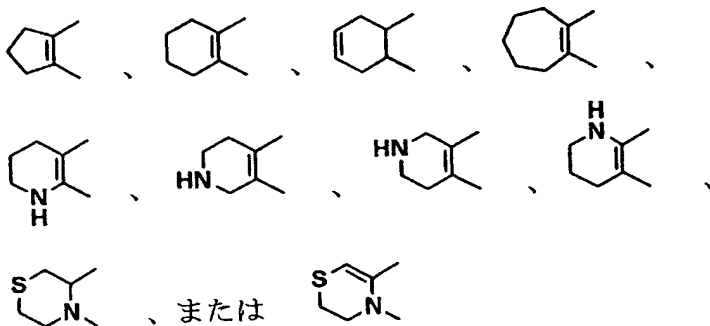
である。

本明細書中、 $E^4$ として好ましくは、 $Cyc\ 5$ 、または $NR^{25}R^{26}$ 基である。

- 5 本明細書中、 $Cyc\ 1$ として好ましくは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環式ヘテロ環アリールである。

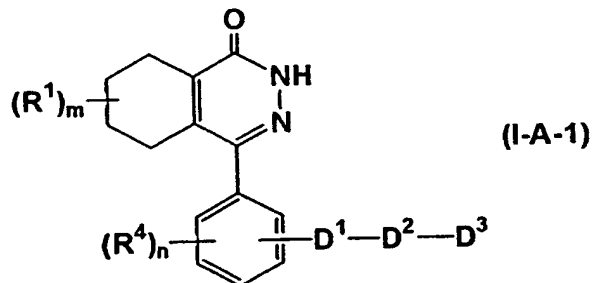
本明細書中、 $A$ が $A^3$ または $A^4$ を表わすとき、 $X$ または $Y$ のうち少なくとも一つは $N$ を表わす化合物が好ましい。

本明細書中、 $A$ が $A^3$ または $A^4$ を表わすとき、



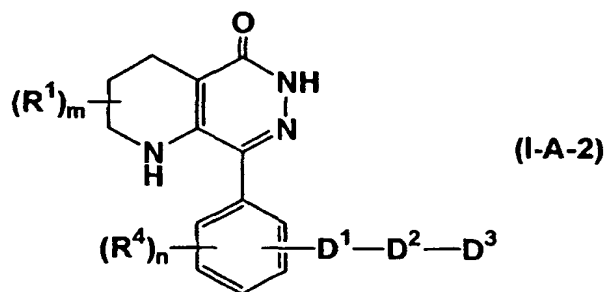
が好ましい。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式 (I-A-1)

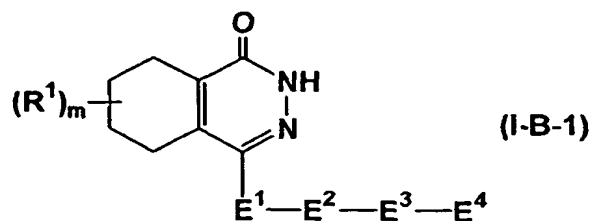




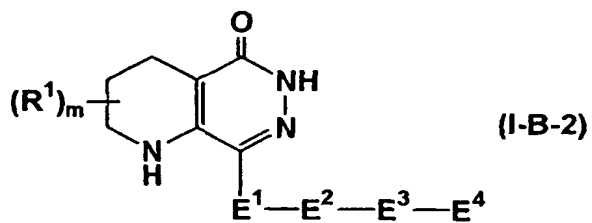
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-A-2)



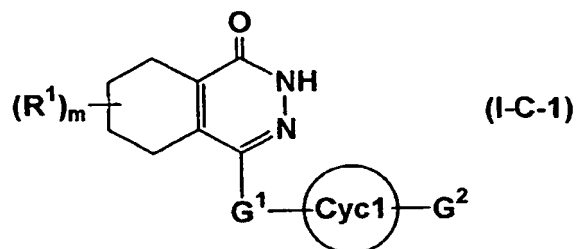
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
5 一般式 (I-B-1)



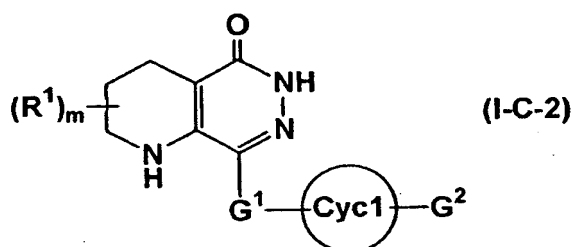
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-B-2)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-C-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および一般式 (I-C-2)

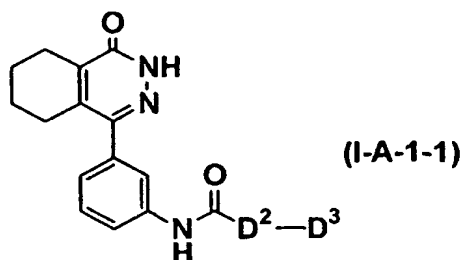


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、以下の表 1～表 90 で示される化合物、実施例の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

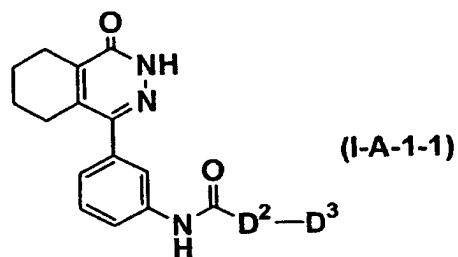
- 各表中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Pr はプロ  
 10 ピル基を表わし、i-Pr はイソプロピル基を表わし、Bu はブチル基を表  
 わし、c-Pr はシクロプロピル基を表わし、c-Bu はシクロブチル基を  
 表わし、c-Pen はシクロペンチル基を表わし、c-Hex はシクロヘキ  
 シル基を表わし、Ph はフェニル基を表わし、Bn はベンジル基を表わし、  
 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



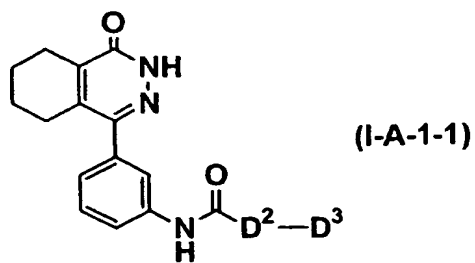
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 2



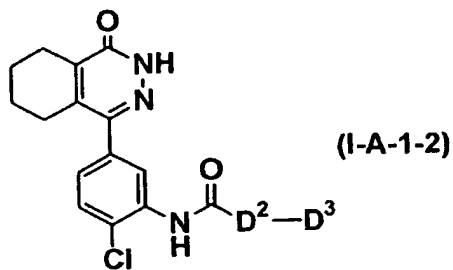
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 3



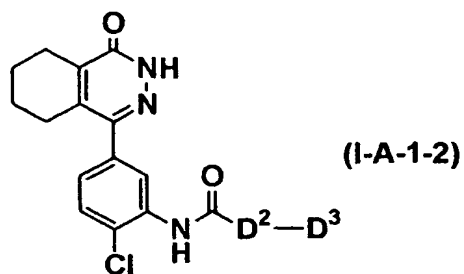
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 4



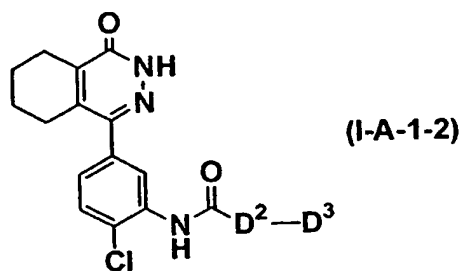
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 5



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

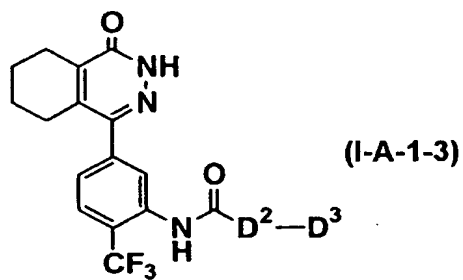
表 6



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

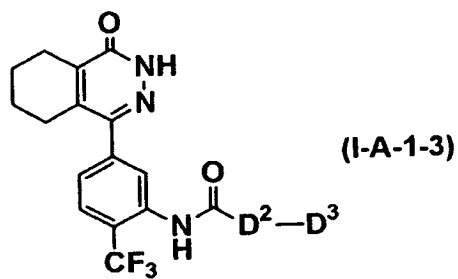


表 7



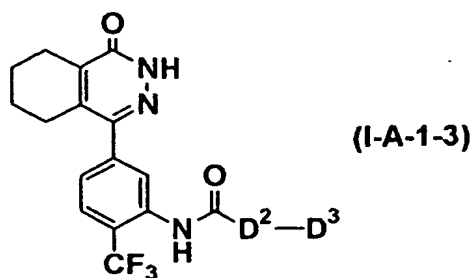
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 8



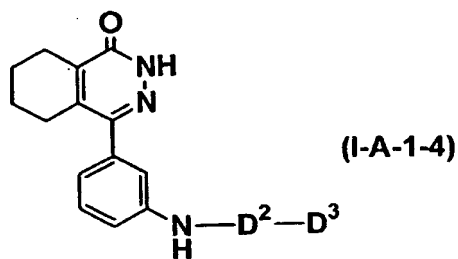
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 9



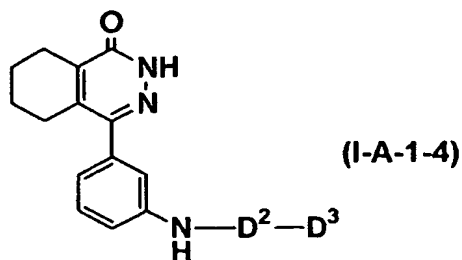
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 10



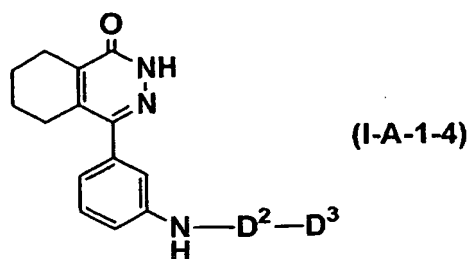
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 1 1



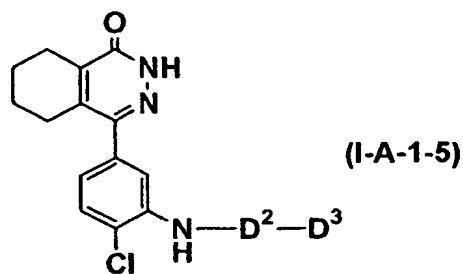
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 1 2



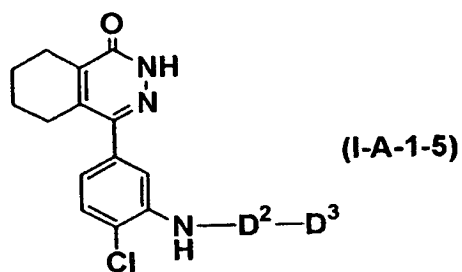
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 1 3



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

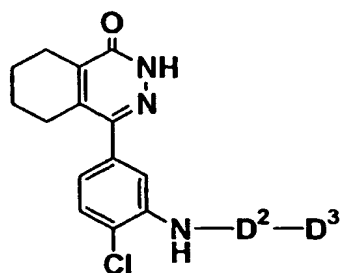
表 1 4



No	-D²-D³	No	-D²-D³	No	-D²-D³
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

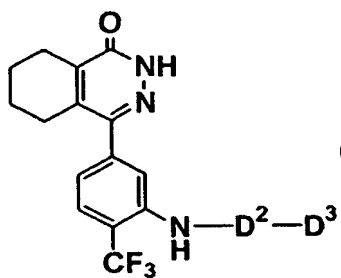


表 1 5



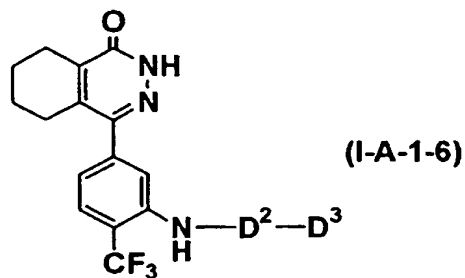
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 1 6



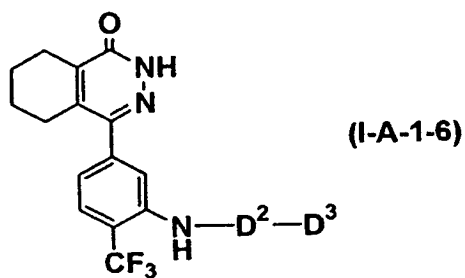
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 1.7



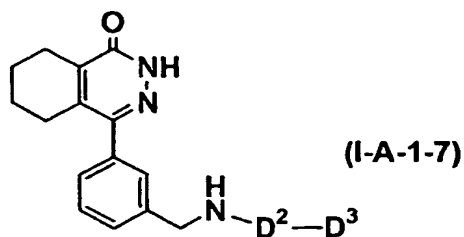
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 1.8



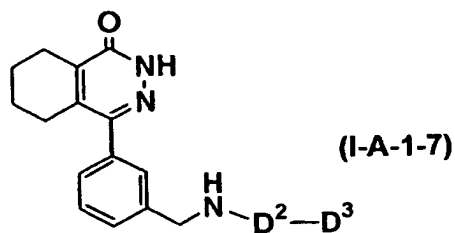
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 1 9



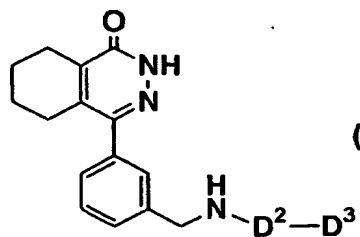
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 20



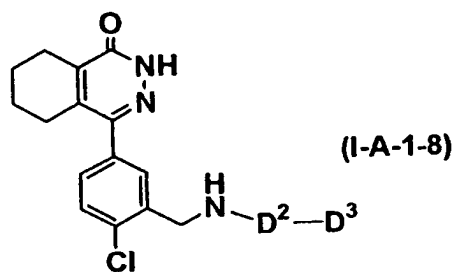
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 2 1



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

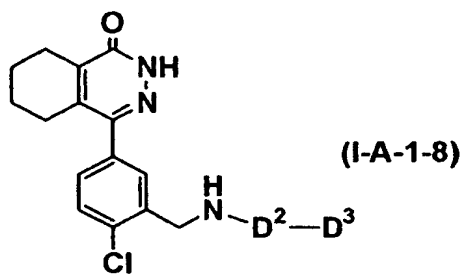
表 2 2



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

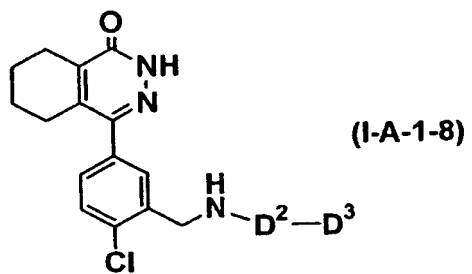


表 2.3



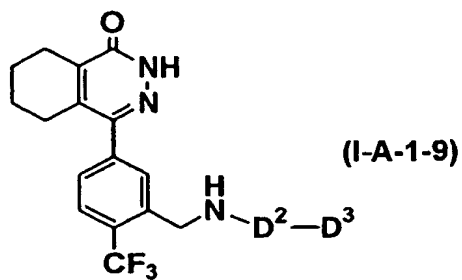
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 2.4



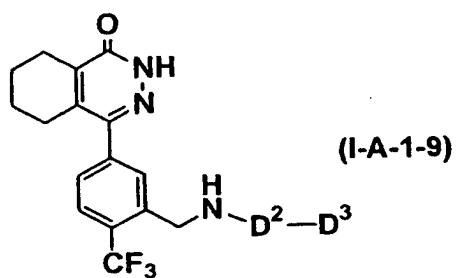
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 2 5



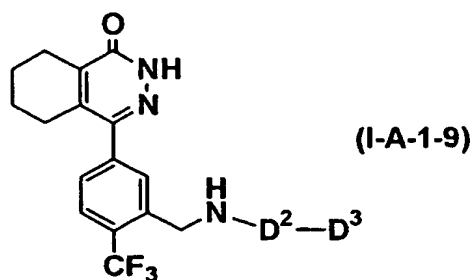
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 2.6



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 27



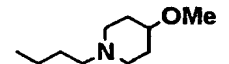
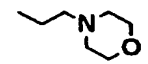
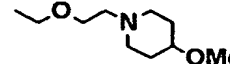
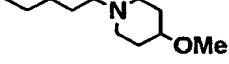
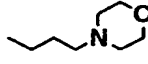
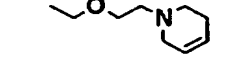
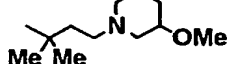
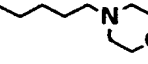
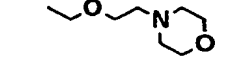
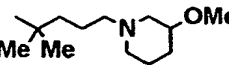
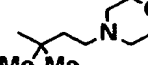
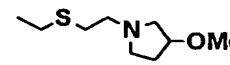
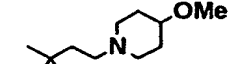

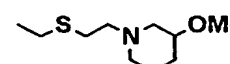
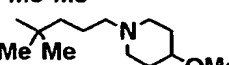
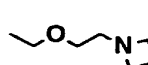
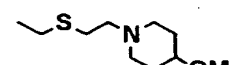
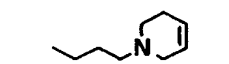
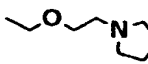
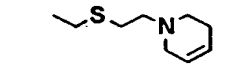
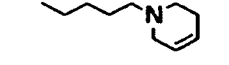
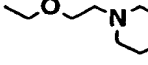
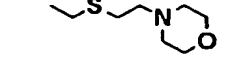
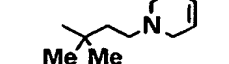
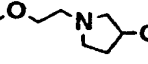

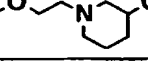
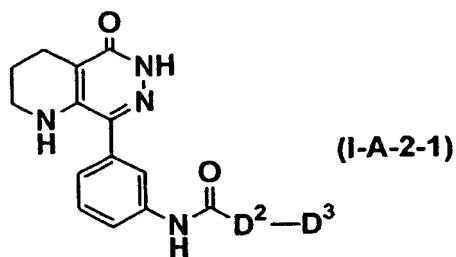
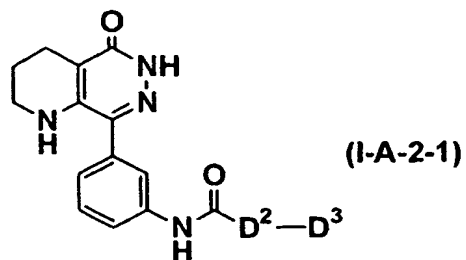
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 28



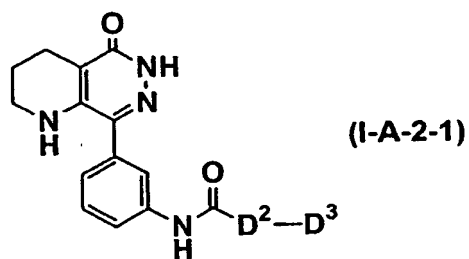
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 2 9



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

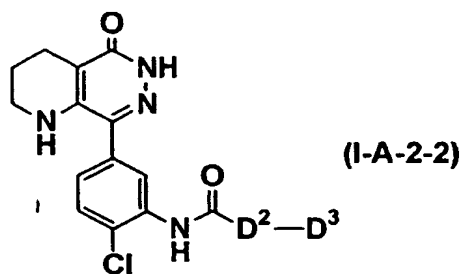
表 3 0



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

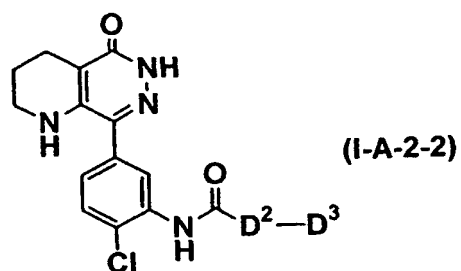


表 3 1



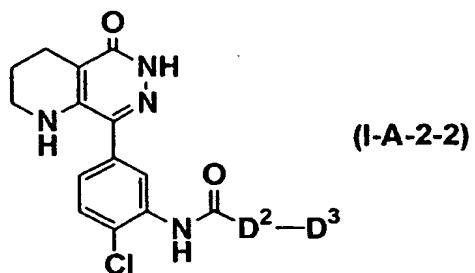
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 3 2



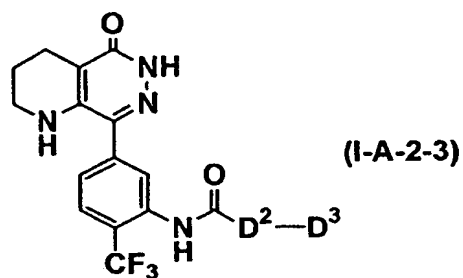
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 3 3



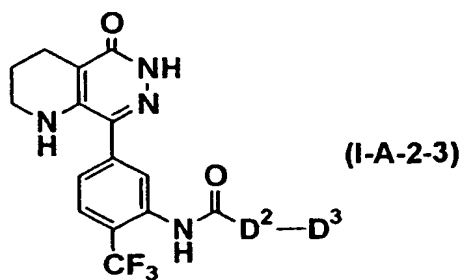
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 3 4



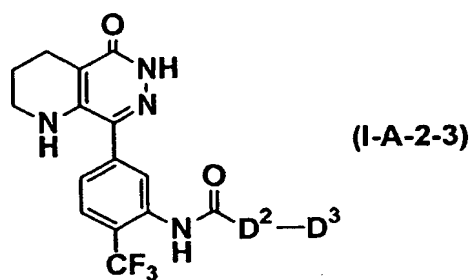
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 3 5



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 3 6



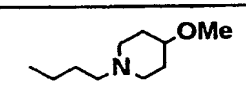
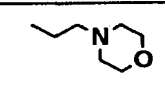
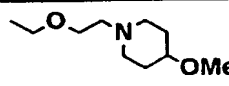
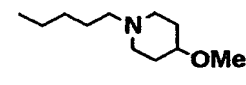
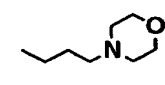
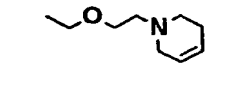
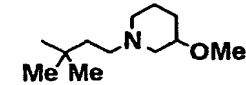
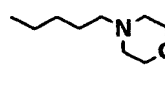
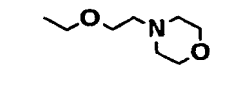
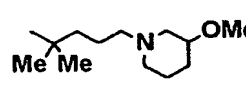
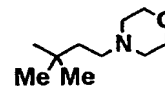
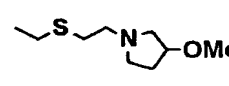
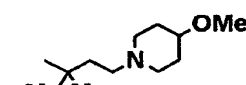
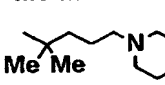
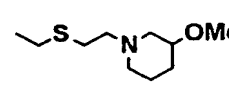
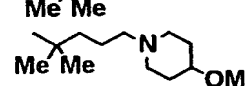
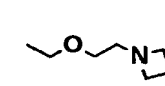
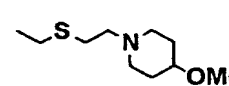
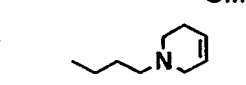
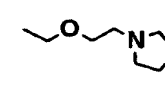
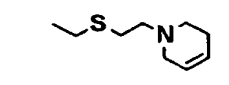
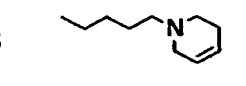
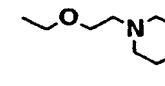
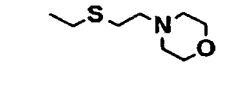

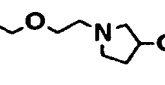
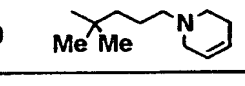
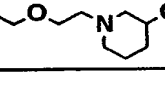
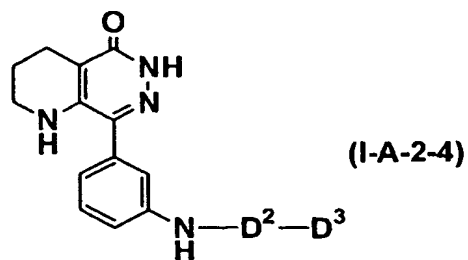
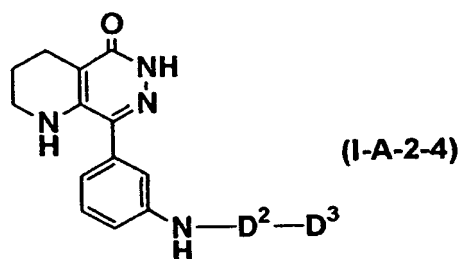
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 3 7



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

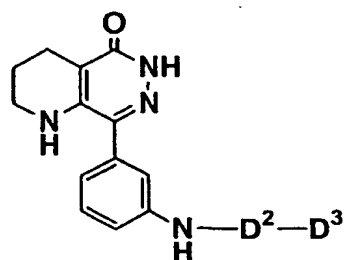
表 3 8



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

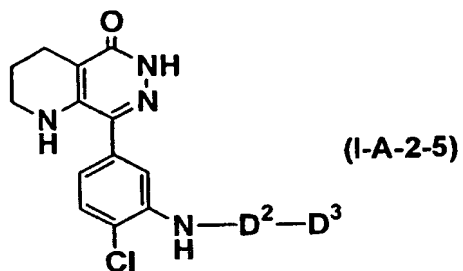


表 3 9



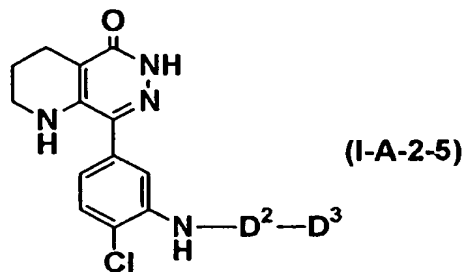
No	-D²-D³	No	-D²-D³	No	-D²-D³
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 4 0



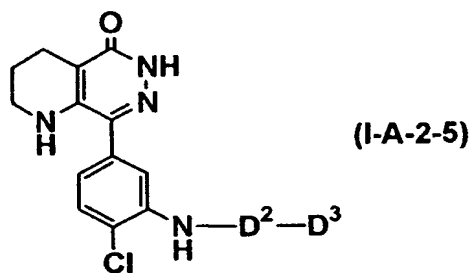
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 4 1



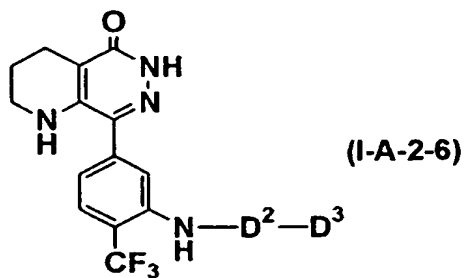
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 4.2



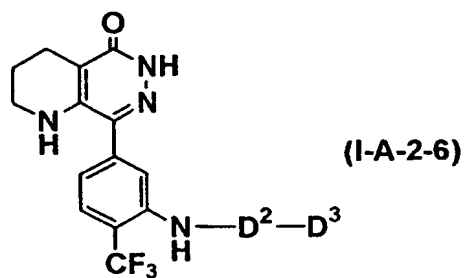
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 4 3



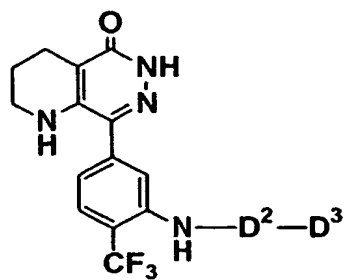
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 4 4



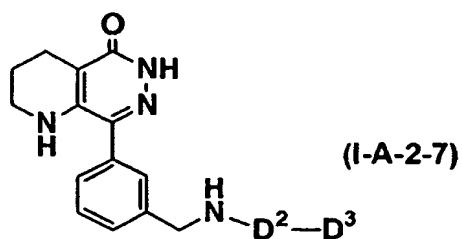
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 4 5



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

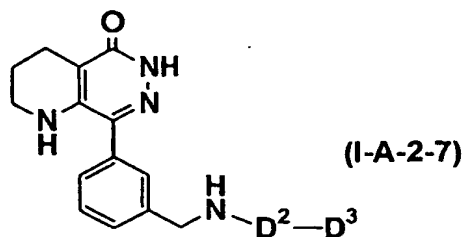
表 4.6



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

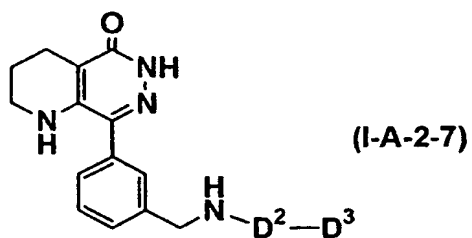


表 4 7



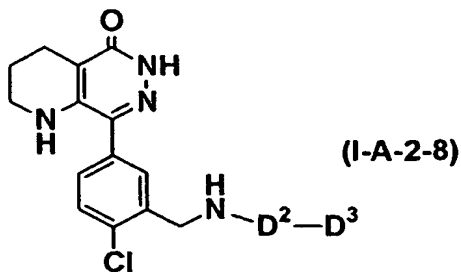
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

表 4 8



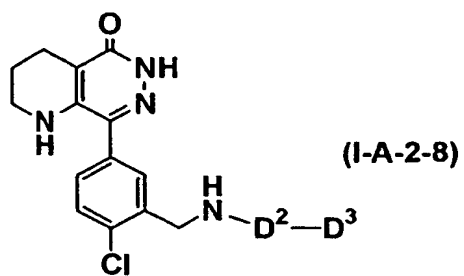
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 4 9



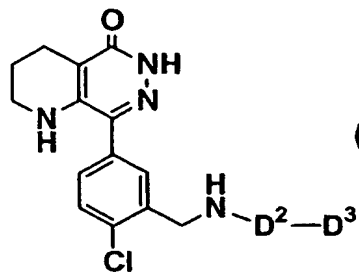
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 5 0



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

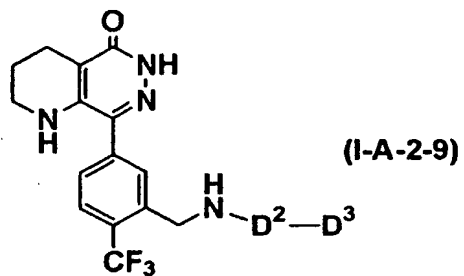
表 5.1



(I-A-2-8)

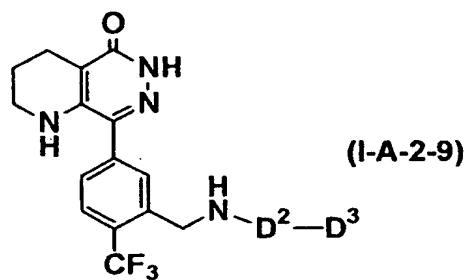
No	-D²-D³	No	-D²-D³	No	-D²-D³
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			

表 5 2



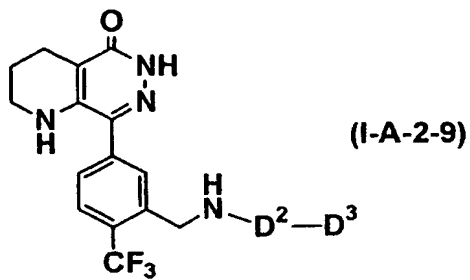
No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
1	Me	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	21	
2	Pr	12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	22	
3	Bu	13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	23	
4	-CH <sub>2</sub> -Cl	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHMe	24	
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHMe	25	
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	16	-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	26	
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> H	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	27	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO <sub>2</sub> Me	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	28	
9		19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-c-Pr	29	
10		20	-CH <sub>2</sub> -NH-c-Bu	30	

表 5 3



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
31		41		51	
32		42		52	
33		43		53	
34		44		54	
35		45		55	
36		46		56	
37		47		57	
38		48		58	
39		49		59	
40		50		60	

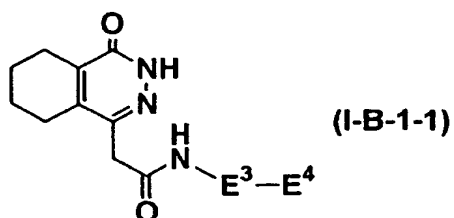
表 5 4



No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>	No	-D <sup>2</sup> -D <sup>3</sup>
61		71		81	
62		72		82	
63		73		83	
64		74		84	
65		75		85	
66		76		86	
67		77		87	
68		78		88	
69		79			
70		80			



表 5 5





















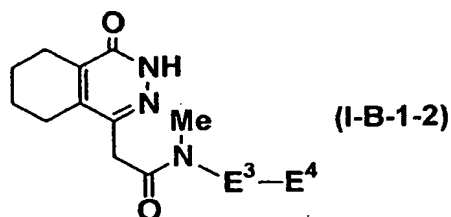
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <i>i</i> -Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <i>i</i> -Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <i>i</i> -Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- <i>c</i> -Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- <i>c</i> -Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- <i>c</i> -Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- <i>c</i> -Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- <i>c</i> -Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- <i>c</i> -Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- <i>c</i> -Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- <i>c</i> -Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- <i>c</i> -Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- <i>c</i> -Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- <i>c</i> -Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- <i>c</i> -Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)( <i>c</i> -Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)( <i>c</i> -Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)( <i>c</i> -Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)( <i>c</i> -Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)( <i>c</i> -Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)( <i>c</i> -Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

表 5 6





















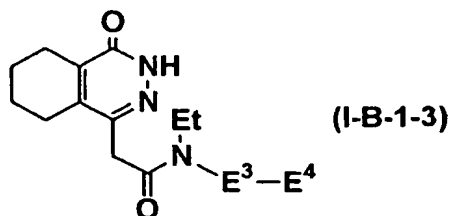
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> t	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> t	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> t
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

表 5 7





















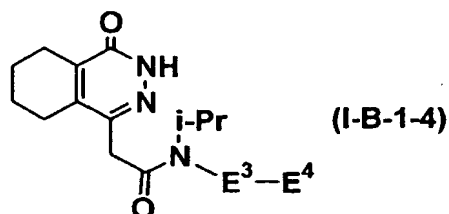
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

表 5 8



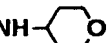

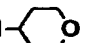















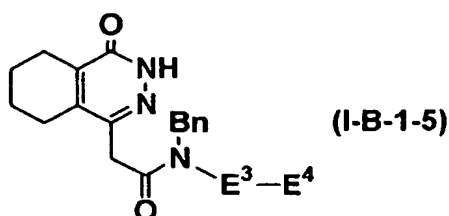
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 

表 5 9





















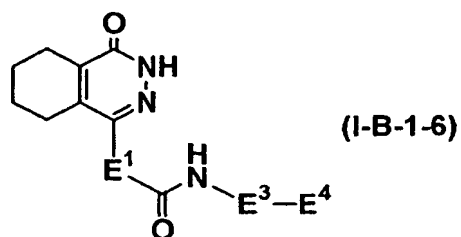
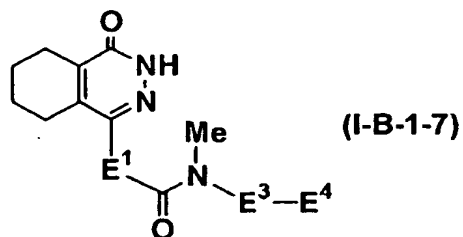
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> t	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> t	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> t
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 

表 6.0



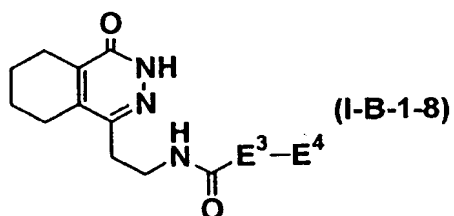
No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	17	-(CH₂)₂-	Me
2	-CH₂-	Et	18	-(CH₂)₂-	Et
3	-CH₂-	Pr	19	-(CH₂)₂-	Pr
4	-CH₂-	i-Pr	20	-(CH₂)₂-	i-Pr
5	-CH₂-	Ph	21	-(CH₂)₂-	Ph
6	-CH₂-	Bn	22	-(CH₂)₂-	Bn
7	-CH₂-	c-Pr	23	-(CH₂)₂-	c-Pr
8	-CH₂-	c-Bu	24	-(CH₂)₂-	c-Bu
9	-CH₂-	c-Pen	25	-(CH₂)₂-	c-Pen
10	-CH₂-	c-Hex	26	-(CH₂)₂-	c-Hex
11	-CH₂-		27	-(CH₂)₂-	
12	-CH₂-		28	-(CH₂)₂-	
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-

表 6 1



No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	17	-(CH₂)₂-	Me
2	-CH₂-	Et	18	-(CH₂)₂-	Et
3	-CH₂-	Pr	19	-(CH₂)₂-	Pr
4	-CH₂-	i-Pr	20	-(CH₂)₂-	i-Pr
5	-CH₂-	Ph	21	-(CH₂)₂-	Ph
6	-CH₂-	Bn	22	-(CH₂)₂-	Bn
7	-CH₂-	c-Pr	23	-(CH₂)₂-	c-Pr
8	-CH₂-	c-Bu	24	-(CH₂)₂-	c-Bu
9	-CH₂-	c-Pen	25	-(CH₂)₂-	c-Pen
10	-CH₂-	c-Hex	26	-(CH₂)₂-	c-Hex
11	-CH₂-		27	-(CH₂)₂-	
12	-CH₂-		28	-(CH₂)₂-	
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-

表 6 2





















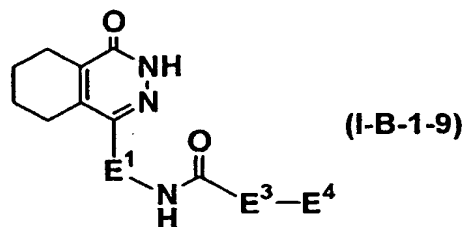
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHEt	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHEt	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHEt
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 



表 6 3





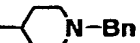
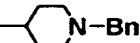
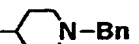
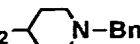
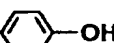
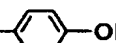
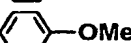
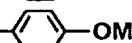
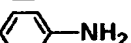
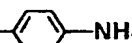
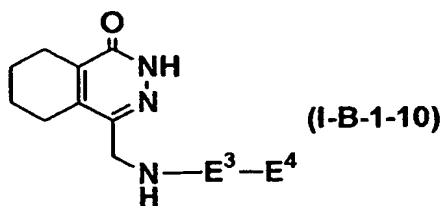
No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>	No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>
1	-CH <sub>2</sub> -	Me	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me
2	-CH <sub>2</sub> -	Et	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et
3	-CH <sub>2</sub> -	Pr	19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Pr
4	-CH <sub>2</sub> -	i-Pr	20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-Pr
5	-CH <sub>2</sub> -	Ph	21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Ph
6	-CH <sub>2</sub> -	Bn	22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Bn
7	-CH <sub>2</sub> -	c-Pr	23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pr
8	-CH <sub>2</sub> -	c-Bu	24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Bu
9	-CH <sub>2</sub> -	c-Pen	25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pen
10	-CH <sub>2</sub> -	c-Hex	26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Hex
11	-CH <sub>2</sub> -		27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
12	-CH <sub>2</sub> -		28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
13	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
14	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
15	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
16	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 

表 6 4





















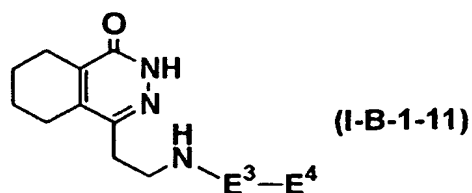
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 

表 6.5





















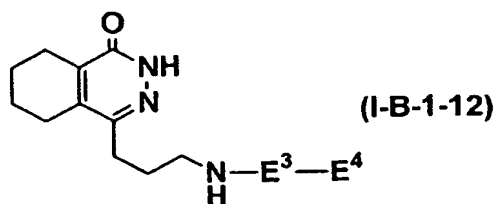
No -E <sup>3</sup> - -E <sup>4</sup>	No -E <sup>3</sup> - -E <sup>4</sup>	No -E <sup>3</sup> - -E <sup>4</sup>
1 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -OH	29 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -OH	57 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -OH
2 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -OMe	30 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -OMe	58 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -OMe
3 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH <sub>2</sub>	31 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH <sub>2</sub>	59 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH <sub>2</sub>
4 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHMe	32 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHMe	60 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHMe
5 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH <sub>2</sub> Et	33 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH <sub>2</sub> Et	61 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH <sub>2</sub> Et
6 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHPr	34 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHPr	62 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHPr
7 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-i-Pr	35 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-i-Pr	63 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-i-Pr
8 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NMe <sub>2</sub>	36 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NMe <sub>2</sub>	64 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NMe <sub>2</sub>
9 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NEt <sub>2</sub>	37 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NEt <sub>2</sub>	65 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NEt <sub>2</sub>
10 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NPr <sub>2</sub>	38 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NPr <sub>2</sub>	66 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NPr <sub>2</sub>
11 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(i-Pr) <sub>2</sub>	39 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(i-Pr) <sub>2</sub>	67 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(i-Pr) <sub>2</sub>
12 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHPh	40 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHPh	68 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHPh
13 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHBn	41 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHBn	69 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHBn
14 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Pr	42 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Pr	70 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Pr
15 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Bu	43 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Bu	71 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Bu
16 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Pen	44 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Pen	72 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Pen
17 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Hex	45 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Hex	73 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Hex
18 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHCH(Me)(OH)	47 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHCH(Me)(OH)	75 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHCH(Me)(OH)
20 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(Me)(c-Pen)	48 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(Me)(c-Pen)	76 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(Me)(c-Pen)
21 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(Me)(c-Hex)	49 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(Me)(c-Hex)	77 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(Me)(c-Hex)
22 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(Me)(Ph)	50 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(Me)(Ph)	78 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(Me)(Ph)
23 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH- 	51 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH- 	79 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH- 
24 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N 	52 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N 	80 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N 
25 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N 	53 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N 	81 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N 
26 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N 	54 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N 	82 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N 
27 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N 	55 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N 	83 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N 
28 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N 	56 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N 	84 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N 

表 6 6





















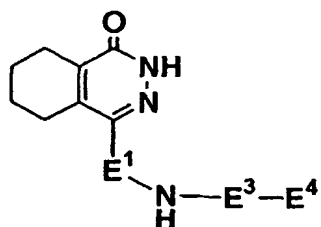
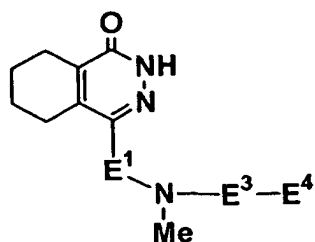
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 

表 6 7



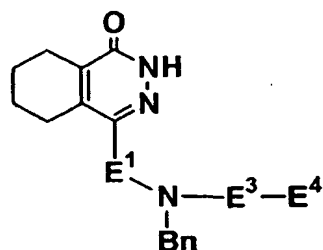
No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	27	-(CH₂)₂-	
2	-CH₂-	Et	28	-(CH₂)₂-	
3	-CH₂-	Pr	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
4	-CH₂-	i-Pr	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
5	-CH₂-	Ph	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
6	-CH₂-	Bn	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
7	-CH₂-	c-Pr	33	-(CH₂)₃-	Me
8	-CH₂-	c-Bu	34	-(CH₂)₃-	Et
9	-CH₂-	c-Pen	35	-(CH₂)₃-	Pr
10	-CH₂-	c-Hex	36	-(CH₂)₃-	i-Pr
11	-CH₂-		37	-(CH₂)₃-	Ph
12	-CH₂-		38	-(CH₂)₃-	Bn
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	39	-(CH₂)₃-	c-Pr
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	40	-(CH₂)₃-	c-Bu
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	41	-(CH₂)₃-	c-Pen
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	42	-(CH₂)₃-	c-Hex
17	-(CH₂)₂-	Me	43	-(CH₂)₃-	
18	-(CH₂)₂-	Et	44	-(CH₂)₃-	
19	-(CH₂)₂-	Pr	45	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
20	-(CH₂)₂-	i-Pr	46	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
21	-(CH₂)₂-	Ph	47	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
22	-(CH₂)₂-	Bn	48	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
23	-(CH₂)₂-	c-Pr			
24	-(CH₂)₂-	c-Bu			
25	-(CH₂)₂-	c-Pen			
26	-(CH₂)₂-	c-Hex			

表 6 8



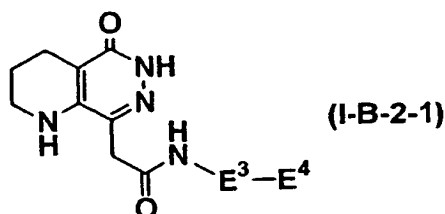
No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	27	-(CH₂)₂-	
2	-CH₂-	Et	28	-(CH₂)₂-	
3	-CH₂-	Pr	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
4	-CH₂-	i-Pr	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
5	-CH₂-	Ph	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
6	-CH₂-	Bn	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
7	-CH₂-	c-Pr	33	-(CH₂)₃-	Me
8	-CH₂-	c-Bu	34	-(CH₂)₃-	Et
9	-CH₂-	c-Pen	35	-(CH₂)₃-	Pr
10	-CH₂-	c-Hex	36	-(CH₂)₃-	i-Pr
11	-CH₂-		37	-(CH₂)₃-	Ph
12	-CH₂-		38	-(CH₂)₃-	Bn
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	39	-(CH₂)₃-	c-Pr
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	40	-(CH₂)₃-	c-Bu
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	41	-(CH₂)₃-	c-Pen
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	42	-(CH₂)₃-	c-Hex
17	-(CH₂)₂-	Me	43	-(CH₂)₃-	
18	-(CH₂)₂-	Et	44	-(CH₂)₃-	
19	-(CH₂)₂-	Pr	45	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
20	-(CH₂)₂-	i-Pr	46	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
21	-(CH₂)₂-	Ph	47	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
22	-(CH₂)₂-	Bn	48	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
23	-(CH₂)₂-	c-Pr			
24	-(CH₂)₂-	c-Bu			
25	-(CH₂)₂-	c-Pen			
26	-(CH₂)₂-	c-Hex			

表 6 9



No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	27	-(CH₂)₂-	
2	-CH₂-	Et	28	-(CH₂)₂-	
3	-CH₂-	Pr	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
4	-CH₂-	i-Pr	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
5	-CH₂-	Ph	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
6	-CH₂-	Bn	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
7	-CH₂-	c-Pr	33	-(CH₂)₃-	Me
8	-CH₂-	c-Bu	34	-(CH₂)₃-	Et
9	-CH₂-	c-Pen	35	-(CH₂)₃-	Pr
10	-CH₂-	c-Hex	36	-(CH₂)₃-	i-Pr
11	-CH₂-		37	-(CH₂)₃-	Ph
12	-CH₂-		38	-(CH₂)₃-	Bn
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	39	-(CH₂)₃-	c-Pr
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	40	-(CH₂)₃-	c-Bu
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	41	-(CH₂)₃-	c-Pen
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	42	-(CH₂)₃-	c-Hex
17	-(CH₂)₂-	Me	43	-(CH₂)₃-	
18	-(CH₂)₂-	Et	44	-(CH₂)₃-	
19	-(CH₂)₂-	Pr	45	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
20	-(CH₂)₂-	i-Pr	46	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
21	-(CH₂)₂-	Ph	47	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
22	-(CH₂)₂-	Bn	48	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
23	-(CH₂)₂-	c-Pr			
24	-(CH₂)₂-	c-Bu			
25	-(CH₂)₂-	c-Pen			
26	-(CH₂)₂-	c-Hex			

表 70



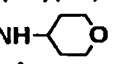
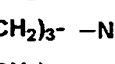
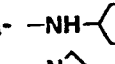















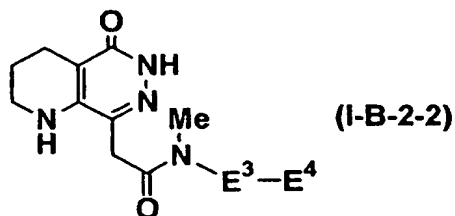
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 



表 7 1





















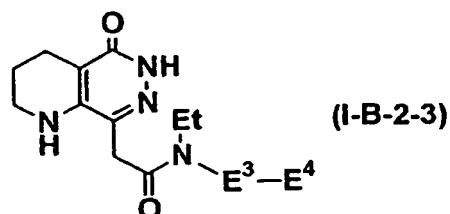
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> t	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> t	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> t
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

表 7 2





















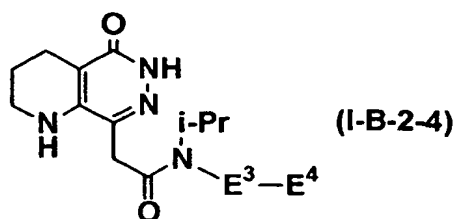
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 

表 7 3




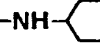
















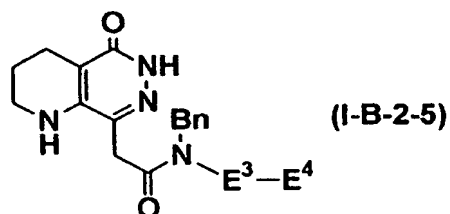
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

表 7 4





















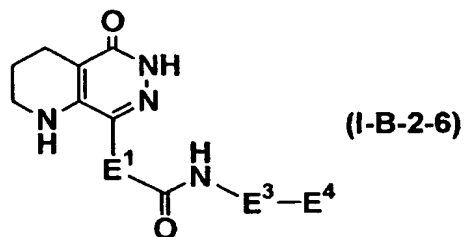
No -E <sup>3</sup> - -E <sup>4</sup>	No -E <sup>3</sup> - -E <sup>4</sup>	No -E <sup>3</sup> - -E <sup>4</sup>
1 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -OH	29 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -OH	57 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -OH
2 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -OMe	30 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -OMe	58 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -OMe
3 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH <sub>2</sub>	31 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH <sub>2</sub>	59 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH <sub>2</sub>
4 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHMe	32 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHMe	60 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHMe
5 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH <sub>2</sub> Et	33 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH <sub>2</sub> Et	61 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH <sub>2</sub> Et
6 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHPr	34 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHPr	62 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHPr
7 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-i-Pr	35 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-i-Pr	63 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-i-Pr
8 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NMe <sub>2</sub>	36 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NMe <sub>2</sub>	64 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NMe <sub>2</sub>
9 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NEt <sub>2</sub>	37 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NEt <sub>2</sub>	65 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NEt <sub>2</sub>
10 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NPr <sub>2</sub>	38 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NPr <sub>2</sub>	66 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NPr <sub>2</sub>
11 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(i-Pr) <sub>2</sub>	39 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(i-Pr) <sub>2</sub>	67 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(i-Pr) <sub>2</sub>
12 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHPh	40 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHPh	68 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHPh
13 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHBn	41 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHBn	69 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHBn
14 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Pr	42 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Pr	70 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Pr
15 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Bu	43 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Bu	71 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Bu
16 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Pen	44 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Pen	72 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Pen
17 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-c-Hex	45 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-c-Hex	73 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-c-Hex
18 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NHCH(Me)(OH)	47 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NHCH(Me)(OH)	75 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NHCH(Me)(OH)
20 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(Me)(c-Pen)	48 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(Me)(c-Pen)	76 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(Me)(c-Pen)
21 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(Me)(c-Hex)	49 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(Me)(c-Hex)	77 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(Me)(c-Hex)
22 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N(Me)(Ph)	50 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N(Me)(Ph)	78 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N(Me)(Ph)
23 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -NH- 	51 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -NH- 	79 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -NH- 
24 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N- 	52 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N- 	80 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N- 
25 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N- 	53 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N- 	81 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N- 
26 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N- 	54 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N- 	82 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N- 
27 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N- 	55 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N- 	83 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N- 
28 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -N- 	56 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - -N- 	84 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - -N- 

表 7 5





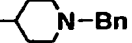
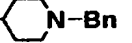
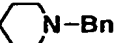
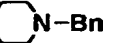
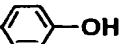
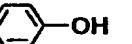
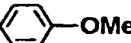
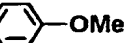
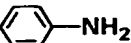
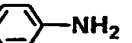
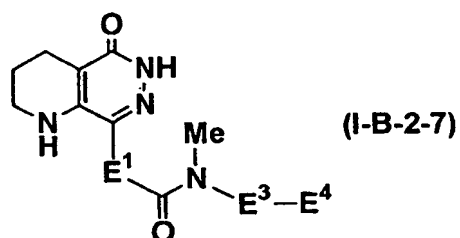
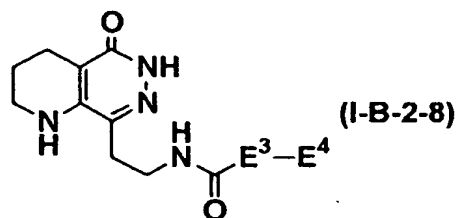
No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>	No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>
1	-CH <sub>2</sub> -	Me	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me
2	-CH <sub>2</sub> -	Et	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et
3	-CH <sub>2</sub> -	Pr	19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Pr
4	-CH <sub>2</sub> -	i-Pr	20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-Pr
5	-CH <sub>2</sub> -	Ph	21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Ph
6	-CH <sub>2</sub> -	Bn	22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Bn
7	-CH <sub>2</sub> -	c-Pr	23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pr
8	-CH <sub>2</sub> -	c-Bu	24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Bu
9	-CH <sub>2</sub> -	c-Pen	25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pen
10	-CH <sub>2</sub> -	c-Hex	26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Hex
11	-CH <sub>2</sub> -		27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
12	-CH <sub>2</sub> -		28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
13	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
14	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
15	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 
16	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 

表 7 6



No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>	No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>
1	-CH <sub>2</sub> -	Me	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me
2	-CH <sub>2</sub> -	Et	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et
3	-CH <sub>2</sub> -	Pr	19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Pr
4	-CH <sub>2</sub> -	i-Pr	20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-Pr
5	-CH <sub>2</sub> -	Ph	21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Ph
6	-CH <sub>2</sub> -	Bn	22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Bn
7	-CH <sub>2</sub> -	c-Pr	23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pr
8	-CH <sub>2</sub> -	c-Bu	24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Bu
9	-CH <sub>2</sub> -	c-Pen	25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pen
10	-CH <sub>2</sub> -	c-Hex	26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Hex
11	-CH <sub>2</sub> -		27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
12	-CH <sub>2</sub> -		28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
13	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
14	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
15	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
16	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -

表 7 7





















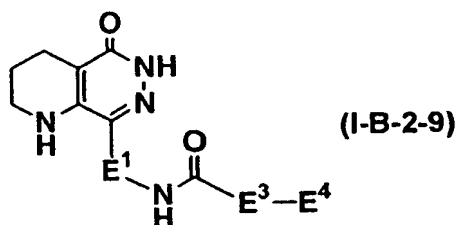
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

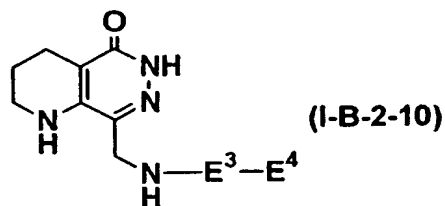
表 7 8



No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	17	-(CH₂)₂-	Me
2	-CH₂-	Et	18	-(CH₂)₂-	Et
3	-CH₂-	Pr	19	-(CH₂)₂-	Pr
4	-CH₂-	i-Pr	20	-(CH₂)₂-	i-Pr
5	-CH₂-	Ph	21	-(CH₂)₂-	Ph
6	-CH₂-	Bn	22	-(CH₂)₂-	Bn
7	-CH₂-	c-Pr	23	-(CH₂)₂-	c-Pr
8	-CH₂-	c-Bu	24	-(CH₂)₂-	c-Bu
9	-CH₂-	c-Pen	25	-(CH₂)₂-	c-Pen
10	-CH₂-	c-Hex	26	-(CH₂)₂-	c-Hex
11	-CH₂-		27	-(CH₂)₂-	
12	-CH₂-		28	-(CH₂)₂-	
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-



表 7 9





















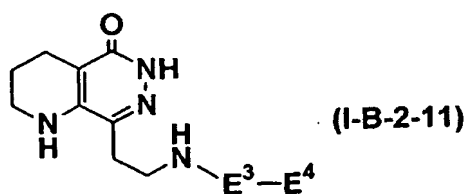
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N- 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N- 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N- 

表 80





















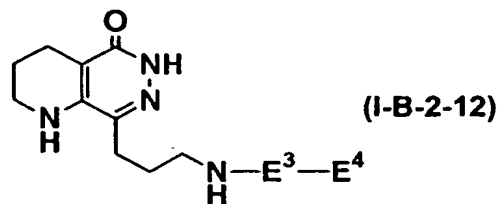
No	-E³-	-E⁴	No	-E³-	-E⁴	No	-E³-	-E⁴
1	-(CH₂)₂-	-OH	29	-(CH₂)₃-	-OH	57	-(CH₂)₄-	-OH
2	-(CH₂)₂-	-OMe	30	-(CH₂)₃-	-OMe	58	-(CH₂)₄-	-OMe
3	-(CH₂)₂-	-NH₂	31	-(CH₂)₃-	-NH₂	59	-(CH₂)₄-	-NH₂
4	-(CH₂)₂-	-NHMe	32	-(CH₂)₃-	-NHMe	60	-(CH₂)₄-	-NHMe
5	-(CH₂)₂-	-NHEt	33	-(CH₂)₃-	-NHEt	61	-(CH₂)₄-	-NHEt
6	-(CH₂)₂-	-NHPr	34	-(CH₂)₃-	-NHPr	62	-(CH₂)₄-	-NHPr
7	-(CH₂)₂-	-NH-i-Pr	35	-(CH₂)₃-	-NH-i-Pr	63	-(CH₂)₄-	-NH-i-Pr
8	-(CH₂)₂-	-NMe₂	36	-(CH₂)₃-	-NMe₂	64	-(CH₂)₄-	-NMe₂
9	-(CH₂)₂-	-NEt₂	37	-(CH₂)₃-	-NEt₂	65	-(CH₂)₄-	-NEt₂
10	-(CH₂)₂-	-NPr₂	38	-(CH₂)₃-	-NPr₂	66	-(CH₂)₄-	-NPr₂
11	-(CH₂)₂-	-N(i-Pr)₂	39	-(CH₂)₃-	-N(i-Pr)₂	67	-(CH₂)₄-	-N(i-Pr)₂
12	-(CH₂)₂-	-NHPh	40	-(CH₂)₃-	-NHPh	68	-(CH₂)₄-	-NHPh
13	-(CH₂)₂-	-NHBn	41	-(CH₂)₃-	-NHBn	69	-(CH₂)₄-	-NHBn
14	-(CH₂)₂-	-NH-c-Pr	42	-(CH₂)₃-	-NH-c-Pr	70	-(CH₂)₄-	-NH-c-Pr
15	-(CH₂)₂-	-NH-c-Bu	43	-(CH₂)₃-	-NH-c-Bu	71	-(CH₂)₄-	-NH-c-Bu
16	-(CH₂)₂-	-NH-c-Pen	44	-(CH₂)₃-	-NH-c-Pen	72	-(CH₂)₄-	-NH-c-Pen
17	-(CH₂)₂-	-NH-c-Hex	45	-(CH₂)₃-	-NH-c-Hex	73	-(CH₂)₄-	-NH-c-Hex
18	-(CH₂)₂-	-NH-(CH₂)₂-OH	46	-(CH₂)₃-	-NH-(CH₂)₂-OH	74	-(CH₂)₄-	-NH-(CH₂)₂-OH
19	-(CH₂)₂-	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH₂)₃-	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH₂)₄-	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH₂)₂-	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH₂)₃-	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH₂)₄-	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH₂)₂-	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH₂)₃-	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH₂)₄-	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH₂)₂-	-N(Me)(Ph)	50	-(CH₂)₃-	-N(Me)(Ph)	78	-(CH₂)₄-	-N(Me)(Ph)
23	-(CH₂)₂-	-NH- 	51	-(CH₂)₃-	-NH- 	79	-(CH₂)₄-	-NH- 
24	-(CH₂)₂-	-N- 	52	-(CH₂)₃-	-N- 	80	-(CH₂)₄-	-N- 
25	-(CH₂)₂-	-N- 	53	-(CH₂)₃-	-N- 	81	-(CH₂)₄-	-N- 
26	-(CH₂)₂-	-N- 	54	-(CH₂)₃-	-N- 	82	-(CH₂)₄-	-N- 
27	-(CH₂)₂-	-N- 	55	-(CH₂)₃-	-N- 	83	-(CH₂)₄-	-N- 
28	-(CH₂)₂-	-N- 	56	-(CH₂)₃-	-N- 	84	-(CH₂)₄-	-N- 

表 8.1





















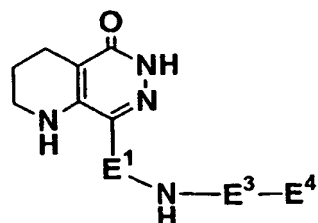
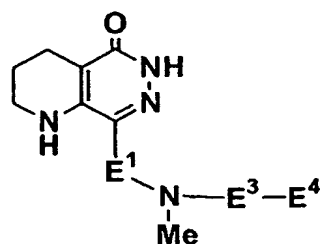
No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>	No	-E <sup>3</sup> -	-E <sup>4</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OH	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OH	57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OH
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-OMe	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-OMe	58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-OMe
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub>	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub>	59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHMe	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHMe	60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHMe
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et	61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub> Et
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPr	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPr	62	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPr
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-i-Pr	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-i-Pr	63	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-i-Pr
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NMe <sub>2</sub>	64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NMe <sub>2</sub>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NEt <sub>2</sub>	65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NEt <sub>2</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NPr <sub>2</sub>	66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NPr <sub>2</sub>
11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(i-Pr) <sub>2</sub>
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHPh	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHPh	68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHPh
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHBn	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHBn	69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHBn
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pr	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pr	70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pr
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Bu	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Bu	71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Bu
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Pen	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Pen	72	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Pen
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-c-Hex	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-c-Hex	73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-c-Hex
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH(Me)(OH)	75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NHCH(Me)(OH)
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Pen)	76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Pen)
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(c-Hex)	77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(c-Hex)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(Me)(Ph)	50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N(Me)(Ph)	78	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(Me)(Ph)
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH- 	51	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH- 	79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH- 
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	81	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	82	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N 	56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-N 	84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N 

表 8 2



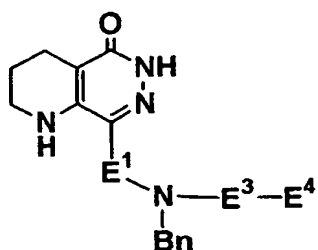
No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>	No	-E <sup>1</sup> -	-E <sup>3</sup> -E <sup>4</sup>
1	-CH <sub>2</sub> -	Me	27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
2	-CH <sub>2</sub> -	Et	28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
3	-CH <sub>2</sub> -	Pr	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
4	-CH <sub>2</sub> -	i-Pr	30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
5	-CH <sub>2</sub> -	Ph	31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
6	-CH <sub>2</sub> -	Bn	32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
7	-CH <sub>2</sub> -	c-Pr	33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me
8	-CH <sub>2</sub> -	c-Bu	34	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et
9	-CH <sub>2</sub> -	c-Pen	35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Pr
10	-CH <sub>2</sub> -	c-Hex	36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	i-Pr
11	-CH <sub>2</sub> -		37	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Ph
12	-CH <sub>2</sub> -		38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Bn
13	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	c-Pr
14	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	c-Bu
15	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	c-Pen
16	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	c-Hex
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Pr	45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-Pr	46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Ph	47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Bn	48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pr			
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Bu			
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Pen			
26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	c-Hex			

表 8 3



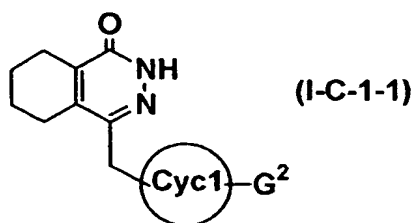
No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	27	-(CH₂)₂-	
2	-CH₂-	Et	28	-(CH₂)₂-	
3	-CH₂-	Pr	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂--N-Bn
4	-CH₂-	i-Pr	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
5	-CH₂-	Ph	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
6	-CH₂-	Bn	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
7	-CH₂-	c-Pr	33	-(CH₂)₃-	Me
8	-CH₂-	c-Bu	34	-(CH₂)₃-	Et
9	-CH₂-	c-Pen	35	-(CH₂)₃-	Pr
10	-CH₂-	c-Hex	36	-(CH₂)₃-	i-Pr
11	-CH₂-		37	-(CH₂)₃-	Ph
12	-CH₂-		38	-(CH₂)₃-	Bn
13	-CH₂-	-(CH₂)₂--N-Bn	39	-(CH₂)₃-	c-Pr
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	40	-(CH₂)₃-	c-Bu
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	41	-(CH₂)₃-	c-Pen
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	42	-(CH₂)₃-	c-Hex
17	-(CH₂)₂-	Me	43	-(CH₂)₃-	
18	-(CH₂)₂-	Et	44	-(CH₂)₃-	
19	-(CH₂)₂-	Pr	45	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂--N-Bn
20	-(CH₂)₂-	i-Pr	46	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
21	-(CH₂)₂-	Ph	47	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
22	-(CH₂)₂-	Bn	48	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
23	-(CH₂)₂-	c-Pr			
24	-(CH₂)₂-	c-Bu			
25	-(CH₂)₂-	c-Pen			
26	-(CH₂)₂-	c-Hex			

表 8.4



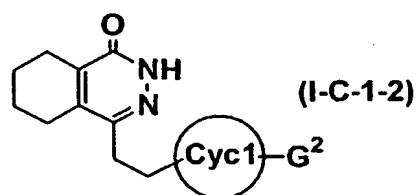
No	-E¹-	-E³-E⁴	No	-E¹-	-E³-E⁴
1	-CH₂-	Me	27	-(CH₂)₂-	
2	-CH₂-	Et	28	-(CH₂)₂-	
3	-CH₂-	Pr	29	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
4	-CH₂-	i-Pr	30	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
5	-CH₂-	Ph	31	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
6	-CH₂-	Bn	32	-(CH₂)₂-	-(CH₂)₂-
7	-CH₂-	c-Pr	33	-(CH₂)₃-	Me
8	-CH₂-	c-Bu	34	-(CH₂)₃-	Et
9	-CH₂-	c-Pen	35	-(CH₂)₃-	Pr
10	-CH₂-	c-Hex	36	-(CH₂)₃-	i-Pr
11	-CH₂-		37	-(CH₂)₃-	Ph
12	-CH₂-		38	-(CH₂)₃-	Bn
13	-CH₂-	-(CH₂)₂-	39	-(CH₂)₃-	c-Pr
14	-CH₂-	-(CH₂)₂-	40	-(CH₂)₃-	c-Bu
15	-CH₂-	-(CH₂)₂-	41	-(CH₂)₃-	c-Pen
16	-CH₂-	-(CH₂)₂-	42	-(CH₂)₃-	c-Hex
17	-(CH₂)₂-	Me	43	-(CH₂)₃-	
18	-(CH₂)₂-	Et	44	-(CH₂)₃-	
19	-(CH₂)₂-	Pr	45	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
20	-(CH₂)₂-	i-Pr	46	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
21	-(CH₂)₂-	Ph	47	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
22	-(CH₂)₂-	Bn	48	-(CH₂)₃-	-(CH₂)₂-
23	-(CH₂)₂-	c-Pr			
24	-(CH₂)₂-	c-Bu			
25	-(CH₂)₂-	c-Pen			
26	-(CH₂)₂-	c-Hex			

表 8 5



No	-Cyc1-G <sup>2</sup>	No	-Cyc1-G <sup>2</sup>
1	-N $\bigcirc$	11	-N $\bigcirc$ N-Ph
2	-N $\bigcirc$	12	-N $\bigcirc$ N-Bn
3	-N $\bigcirc$	13	-N $\bigcirc$ N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
4	-N $\bigcirc$	14	-N $\bigcirc$ N-c-Pr
5	-N $\bigcirc$ O	15	-N $\bigcirc$ N-c-Bu
6	-N $\bigcirc$ NH	16	-N $\bigcirc$ N-c-Pen
7	-N $\bigcirc$ N-Me	17	-N $\bigcirc$ N-c-Hex
8	-N $\bigcirc$ N-Et	18	-N $\bigcirc$ N $\bigcirc$ O
9	-N $\bigcirc$ N-Pr	19	-N $\bigcirc$ N $\bigcirc$
10	-N $\bigcirc$ N-i-Pr	20	-N $\bigcirc$ N $\bigcirc$ N

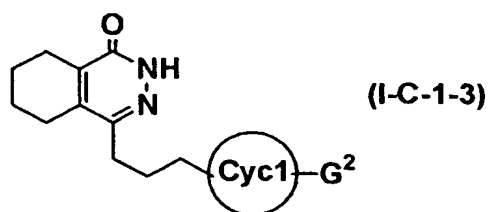
表 8 6



No	-Cyc1-G <sup>2</sup>	No	-Cyc1-G <sup>2</sup>
1	-N $\triangle$	11	-N $\square$ N-Ph
2	-N $\square$	12	-N $\square$ N-Bn
3	-N $\square$	13	-N $\square$ N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
4	-N $\square$	14	-N $\square$ N-c-Pr
5	-N $\square$ O	15	-N $\square$ N-c-Bu
6	-N $\square$ NH	16	-N $\square$ N-c-Pen
7	-N $\square$ N-Me	17	-N $\square$ N-c-Hex
8	-N $\square$ N-Et	18	-N $\square$ N $\square$ O
9	-N $\square$ N-Pr	19	-N $\square$ N $\square$
10	-N $\square$ N-i-Pr	20	-N $\square$ N $\square$ N

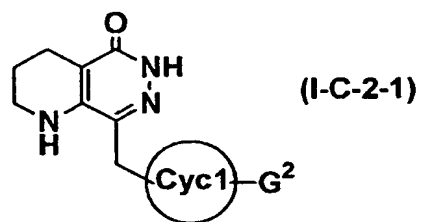


表 8 7



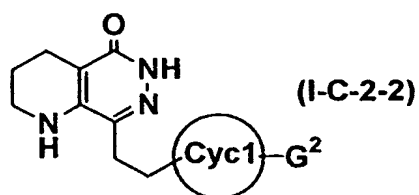
No	-Cyc1-G <sup>2</sup>	No	-Cyc1-G <sup>2</sup>
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

表 8 8



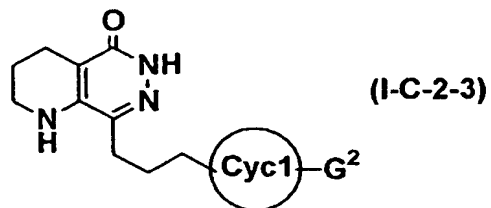
No	-Cyc1-G <sup>2</sup>	No	-Cyc1-G <sup>2</sup>
1	-N $\square$	11	-N $\square$ N-Ph
2	-N $\square$	12	-N $\square$ N-Bn
3	-N $\square$	13	-N $\square$ N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
4	-N $\square$	14	-N $\square$ N-c-Pr
5	-N $\square$ O	15	-N $\square$ N-c-Bu
6	-N $\square$ NH	16	-N $\square$ N-c-Pen
7	-N $\square$ N-Me	17	-N $\square$ N-c-Hex
8	-N $\square$ N-Et	18	-N $\square$ N $\square$ O
9	-N $\square$ N-Pr	19	-N $\square$ N $\square$
10	-N $\square$ N-i-Pr	20	-N $\square$ N $\square$ N

表 8 9



No	-Cyc1-G <sup>2</sup>	No	-Cyc1-G <sup>2</sup>
1	-N $\bigcirc$	11	-N $\bigcirc$ N-Ph
2	-N $\bigcirc$	12	-N $\bigcirc$ N-Bn
3	-N $\bigcirc$	13	-N $\bigcirc$ N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
4	-N $\bigcirc$	14	-N $\bigcirc$ N-c-Pr
5	-N $\bigcirc$ O	15	-N $\bigcirc$ N-c-Bu
6	-N $\bigcirc$ NH	16	-N $\bigcirc$ N-c-Pen
7	-N $\bigcirc$ N-Me	17	-N $\bigcirc$ N-c-Hex
8	-N $\bigcirc$ N-Et	18	-N $\bigcirc$ N $\bigcirc$
9	-N $\bigcirc$ N-Pr	19	-N $\bigcirc$ N $\bigcirc$
10	-N $\bigcirc$ N-i-Pr	20	-N $\bigcirc$ N $\bigcirc$ N

表 9 0

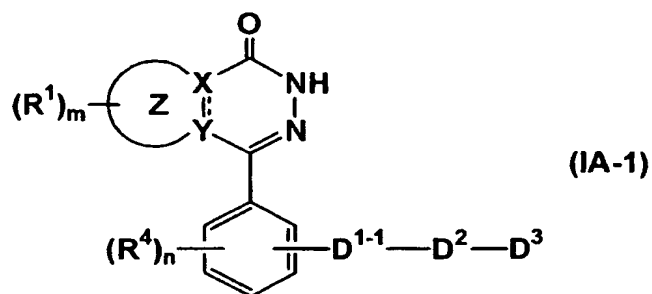


No	-Cyc1-G <sup>2</sup>	No	-Cyc1-G <sup>2</sup>
1	-N $\triangle$	11	-N $\square$ N-Ph
2	-N $\square$	12	-N $\square$ N-Bn
3	-N $\square$	13	-N $\square$ N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
4	-N $\square$	14	-N $\square$ N-c-Pr
5	-N $\square$ O	15	-N $\square$ N-c-Bu
6	-N $\square$ NH	16	-N $\square$ N-c-Pen
7	-N $\square$ N-Me	17	-N $\square$ N-c-Hex
8	-N $\square$ N-Et	18	-N $\square$ N $\square$ O
9	-N $\square$ N-Pr	19	-N $\square$ N $\square$
10	-N $\square$ N-i-Pr	20	-N $\square$ N $\square$ N

〔本発明化合物の製造方法〕

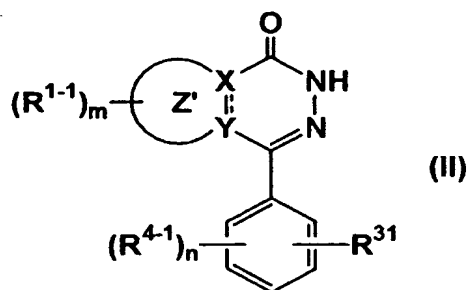
一般式 (I) で示される化合物は以下に示す方法、または実施例記載の方法によって製造することができる。

- 5 (1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が-NR<sup>6</sup>C(O)-基、または-CH<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>C(O)-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-1)

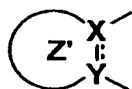


(式中、 $D^{1-1}$ は $-NR^6C(O)-$ 基、または $-CH_2-NR^6C(O)-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

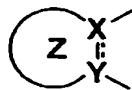
5 一般式 (IA-1) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、 $R^{3-1}$ は $-NHR^6$ 基、または $-CH_2-NHR^6$ 基を表わし、 $R^{1-1}$ 、 $R^{4-1}$ 、および

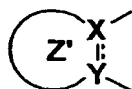


10 は、それぞれ $R^1$ 、 $R^4$ 、および

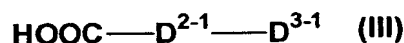


と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{1-1}$ によって表わされる基に含まれる水酸基

またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $R^{4-1}$ によって表わされる水酸基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、



- 5 によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



- (式中、 $\text{D}^{2-1}$ 、および $\text{D}^{3-1}$ はそれぞれ $\text{D}^2$ 、および $\text{D}^3$ と同じ意味を表わす。
- 10 ただし、 $\text{D}^{2-1}$ によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $\text{D}^{3-1}$ に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基、アミジノ基、またはグアニジノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 15 アミド化反応は公知であり、例えば、
- (1) 酸ハライドを用いる方法、
  - (2) 混合酸無水物を用いる方法、
  - (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。
- これらの方法を具体的に説明すると、
- 20 (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン

(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、アミンと不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0～40℃の温度で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、酸ハライド(ピパロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら（１）、（２）および（３）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行うことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、アミジノ基またはグアニジノ基の保

5 護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- （１）アルカリ加水分解、
- （２）酸性条件下における脱保護反応、
- （３）加水素分解による脱保護反応、
- （４）シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

10 これらの方法を具体的に説明すると、

（１）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

15

（２）酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

20

（３）加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、

25



酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

- 5 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

- 10 水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラン基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

アミノ基、アミジノ基、およびグアニジノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセ

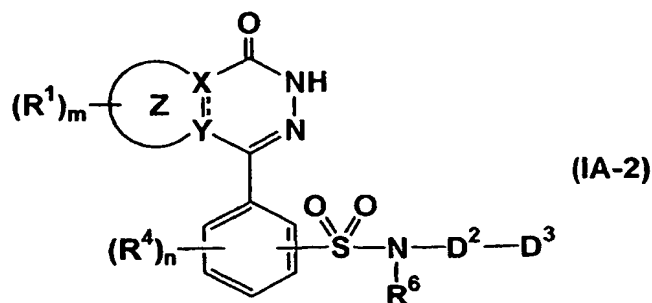
- 15 チル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、トリメチルシリル基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基、アミジノ基またはグアニジノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*

- 20 3rd edition, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

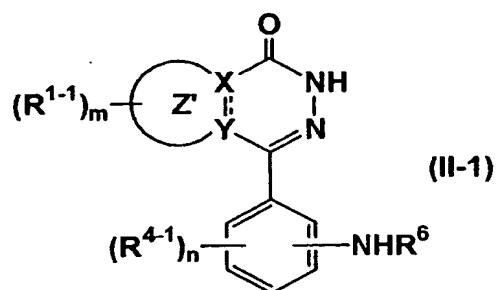
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

(2) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-2)



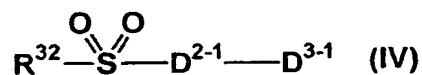
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA-2) で示される化合物は、一般式 (II-1)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IV)



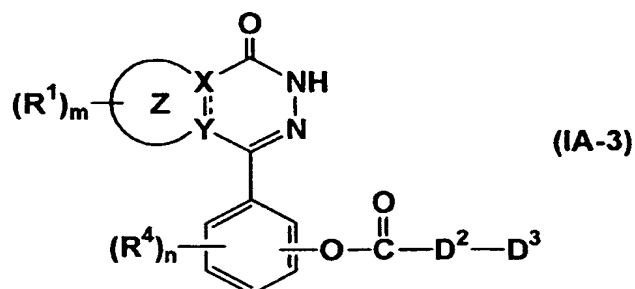
(式中、 $R^{32}$  はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

15

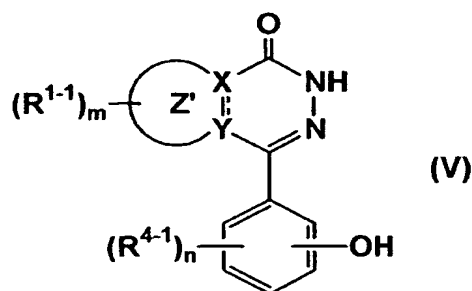
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(3) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が—OC(O)—基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-3)



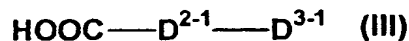
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA-3) で示される化合物は、一般式 (V)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

10 前記一般式 (III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このエステル化反応は公知であり、例えば

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

5      これらの方法を具体的に説明すると、

- 1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、10      トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を不活性有機溶媒15      （クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得20      られた混合酸無水物を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

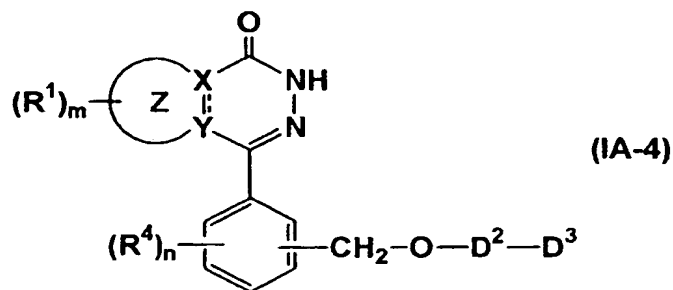
- 3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエー25      テル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在

下または非存在下、縮合剤（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、１－エチル－３－〔３－（ジメチルアミノ）プロピル〕カルボジイミド（EDC）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（CDI）、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨウ素等）を用い、１－ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、０～４０℃で反応させることにより行なわれる。

これら１）、２）および３）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

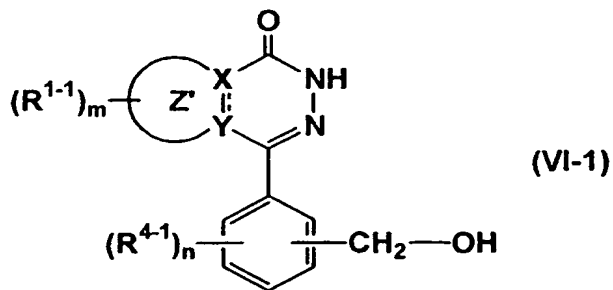
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- 10 （４）一般式（Ⅰ）で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が－CH<sub>2</sub>－O－基を表わす化合物、すなわち、一般式（ⅠA-4）

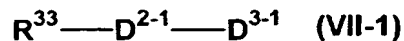


（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

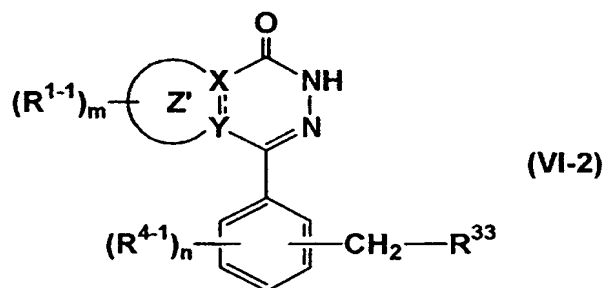
- 15 一般式（ⅠA-4）で示される化合物は、一般式（Ⅵ-1）



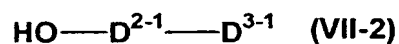
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (VII-1)



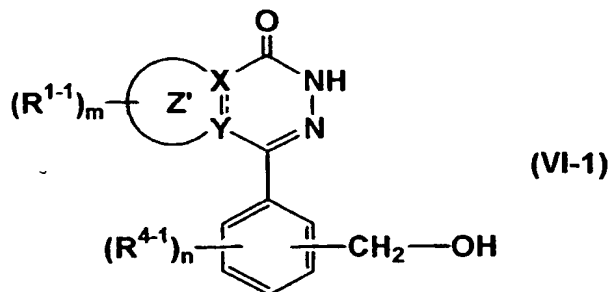
- (式中、 $R^{33}$ は脱離基 (例えば、ハロゲン原子、メシル基またはトシル基等) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すか、または一般式 (VI-2)



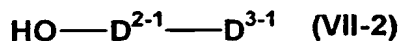
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
10 一般式 (VII-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すか、または前記一般式 (VI-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (VII-2)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

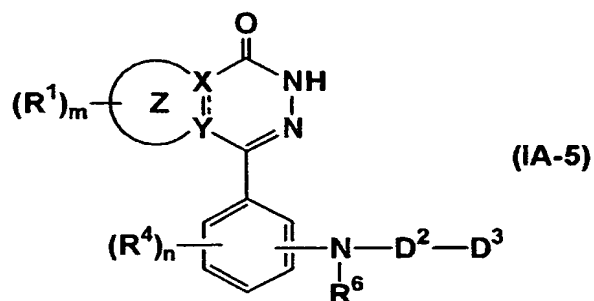
- 一般式 (VI-1) で示される化合物と一般式 (VII-1) で示される化合物、および一般式 (VI-2) で示される化合物と一般式 (VII-2) で示される化合物のエーテル化反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物の存在下、0 ~ 100℃で反応させることにより行なわれる。
- 10
- 15

- 一般式 (VI-1) で示される化合物と一般式 (VII-2) で示される化合物のエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロ
- 20

ピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等) の存在下、相当するアルコール化合物と 0 ~ 60 °C で反応させることにより行なわれる。

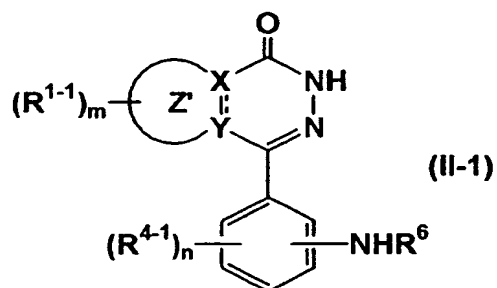
5 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(5) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、A が A<sup>1</sup> を表わし、かつ D<sup>1</sup> が -NR<sup>6</sup> - 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-5)

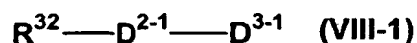


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA-5) で示される化合物は、前記一般式 (II-1)

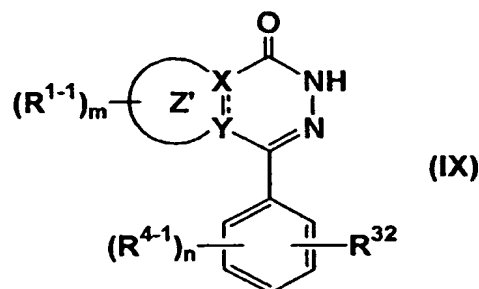


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VIII-1)





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すか、または一般式 (IX)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (VIII-2)



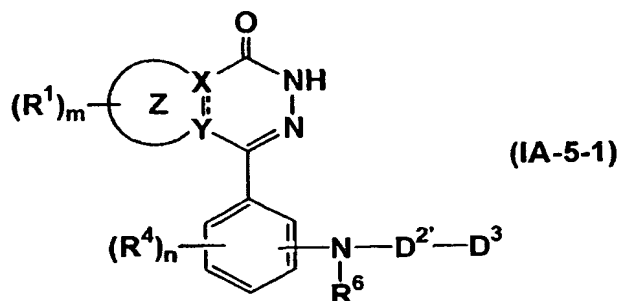
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 10

- 一般式 (II) で示される化合物と一般式 (VIII-1) で示される化合物、および一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物の反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジン等)
- 15
- の存在下または非存在下、0 ~ 100 °C で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- また、一般式 (IA-5) で示される化合物のうち、D<sup>2</sup>がC 1 ~ 8 アルキレン基、C 2 ~ 8 アルケニレン基、- (C 1 ~ 4 アルキレン) - O - (C 1 ~ 4
- 20
- アルキレン) - 基、- (C 1 ~ 4 アルキレン) - S - (C 1 ~ 4 アルキレン)

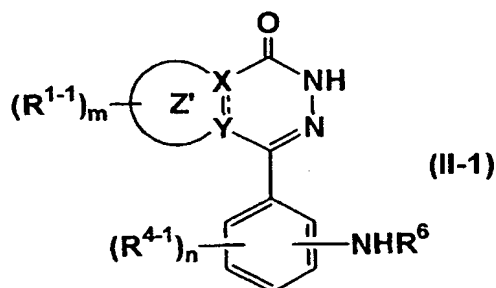
—基、—(C1～4アルキレン)—NR<sup>8</sup>—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～8アルキレン)—(Cyc2)—基、または—(C1～4アルキレン)—(Cyc2)—(C1～4アルキレン)—基で示される化合物、すなわち、一般式 (IA-5-1)



5

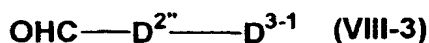
(式中、D<sup>2'</sup>はC1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基、—(C1～4アルキレン)—O—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～4アルキレン)—S—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～4アルキレン)—NR<sup>8</sup>—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～8アルキレン)—(Cyc2)—基、または—(C1～4アルキレン)—(Cyc2)—(C1～4アルキレン)—基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は前記一般式 (II-1)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
一般式 (VIII-3)

15

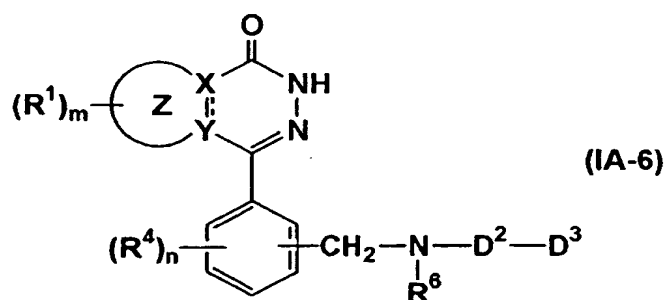


(式中、 $\text{D}^{2''}$ はC1～7アルキレン基、C2～7アルケニレン基、—(C1～3アルキレン)—O—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～3アルキレン)—S—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～3アルキレン)—N $\text{R}^8$ —(C1～4アルキレン)—基、—(C1～7アルキレン)—(Cyc2)—基、または—(C1～3アルキレン)—(Cyc<sup>2</sup>)—(C1～4アルキレン)—基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

10 この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール等)中、還元剤(水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等)の存在下、また必要に応じて酸(酢酸、塩化水素等)の存在下、 $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

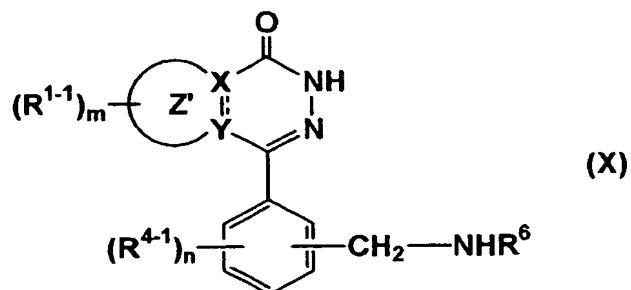
15 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(6) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Aが $\text{A}^1$ を表わし、かつ $\text{D}^1$ が $-\text{CH}_2-\text{NR}^6-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-6)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

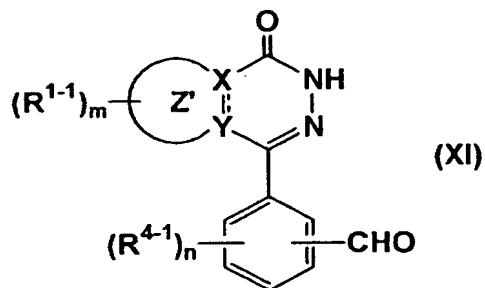
一般式 (IA-6) で示される化合物は、一般式 (X)



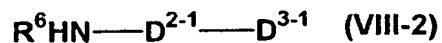
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
前記一般式 (VIII-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反  
応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すか、または一般式  
(XI)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
前記一般式 (VIII-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を選

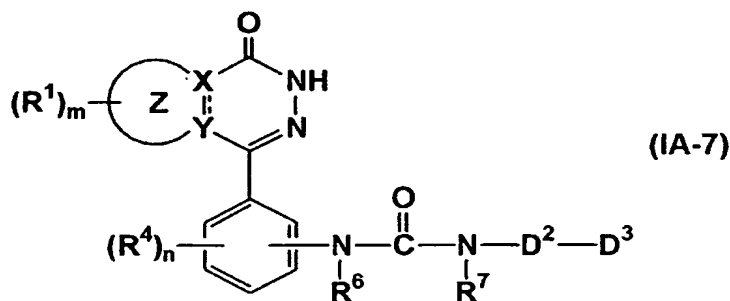
元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 一般式 (X) で示される化合物と一般式 (VIII-1) で示される化合物の反応は前記一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物の
- 5 反応と同様に行なうことができる。

一般式 (XI) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物の反応は、前記一般式 (II-1) で示される化合物と一般式 (VIII-3) で示される化合物の反応と同様に行なうことができる。

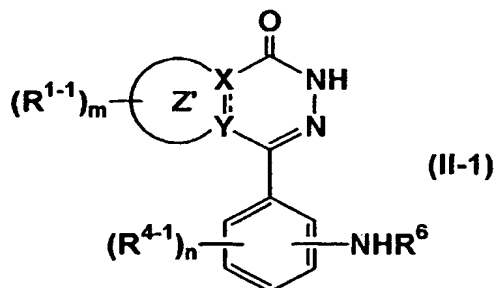
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- 10 (7) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が-NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>7</sup>-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-7)

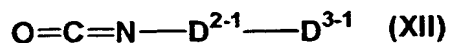


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

- 15 一般式 (IA-7) で示される化合物は前記一般式 (II-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XII)

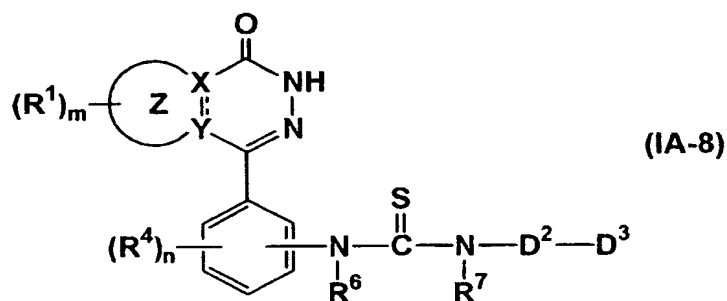


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反  
5 応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造  
することができる。

この反応は公知であり、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、塩化メチレン、  
ジエチルエーテル等) 中、0 ~ 100 °C で反応させることにより行なわれる。

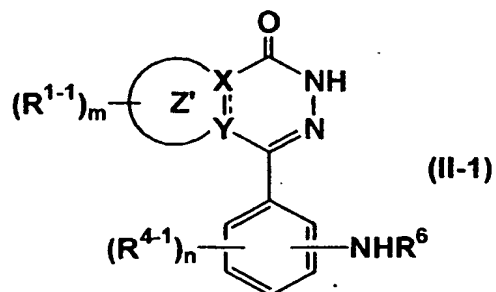
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

10 (8) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、A が A<sup>1</sup> を表わし、かつ  
D<sup>1</sup> が -NR<sup>6</sup>C (S) NR<sup>7</sup>-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-8)

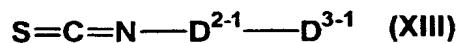


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以  
下に示す方法によって製造することができる。

15 一般式 (IA-8) で示される化合物は前記一般式 (II-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XIII)

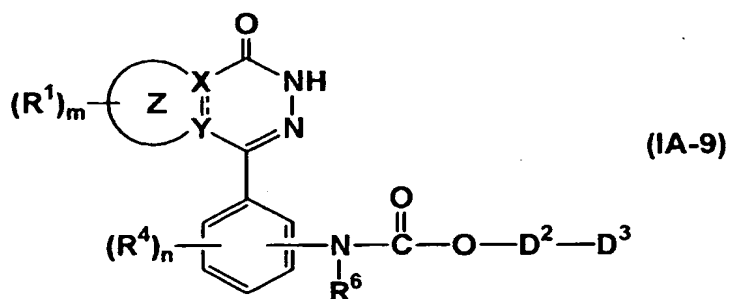


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等) 中、0 ~ 100℃で反応させることにより行なわれる。

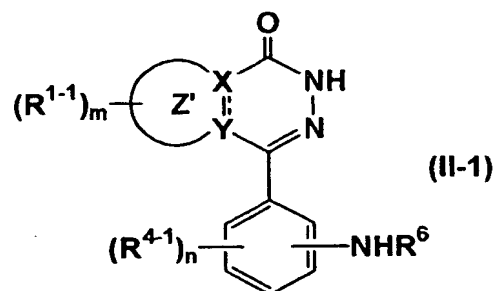
- 10 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(9) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA¹を表わし、かつD¹が-NR⁶C(O)O-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-9)

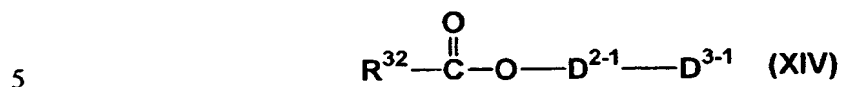


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。
- 15

一般式 (IA-9) で示される化合物は、前記一般式 (II-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XIV)

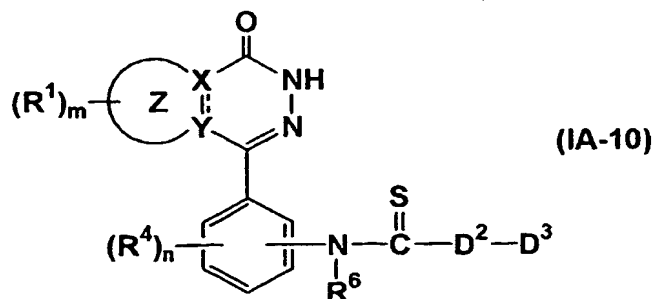


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等) 中、  
10  $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(10) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が-NR<sup>6</sup>C(S)-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-10)

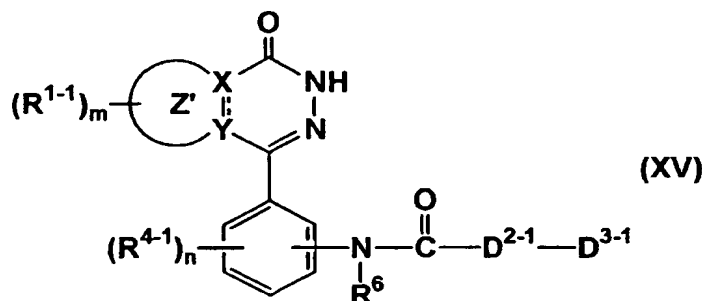


15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA-10) で示される化合物は一般式 (XV)

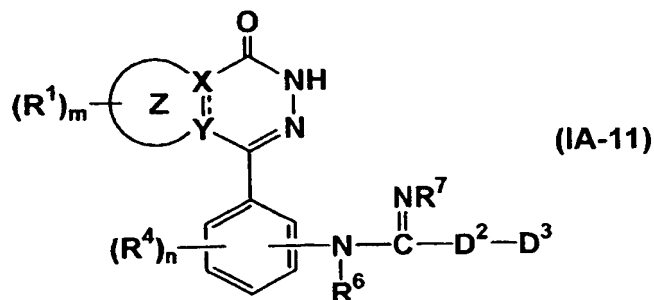


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をチオカルボニル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、有機溶媒 (ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン等) 中、ローソン (Lawesson) 試薬 (2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド) を 20~150℃で用いることにより行なうことができる。

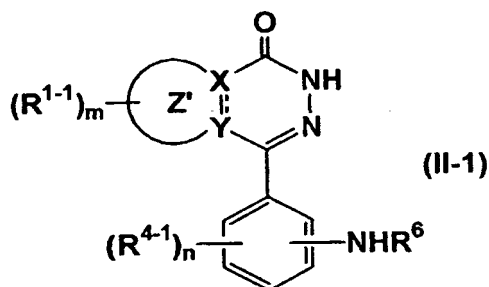
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- (11) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>1</sup>が-NR<sup>6</sup>C(=NR<sup>7</sup>)-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-11)



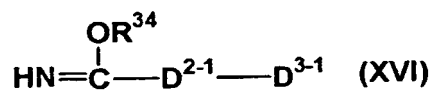
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA-11) で示される化合物は前記一般式 (II-1)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XVI)

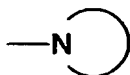


10 (式中、R³⁴はC 1～4アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

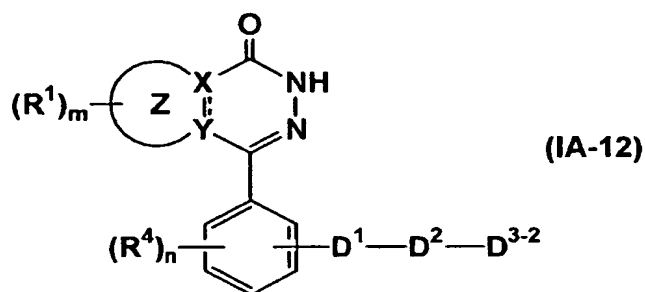
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

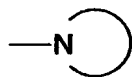
(12) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>1</sup>を表わし、かつD<sup>3</sup>が-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基または



で示されるヘテロ環（当該ヘテロ環はC y c 2のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子はD<sup>2</sup>に結合する。）を有するヘテロ環を表わす。）を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-12)

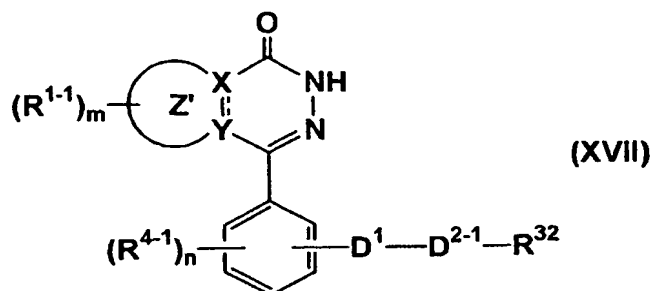


（式中、D<sup>3-2</sup>は-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基または



10 で示されるヘテロ環（当該ヘテロ環はC y c 2のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子はD<sup>2</sup>に結合する。）を有するヘテロ環を表わす。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IA-12) で示される化合物は、一般式 (XVII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XVIII)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物または一般式 (XIX)

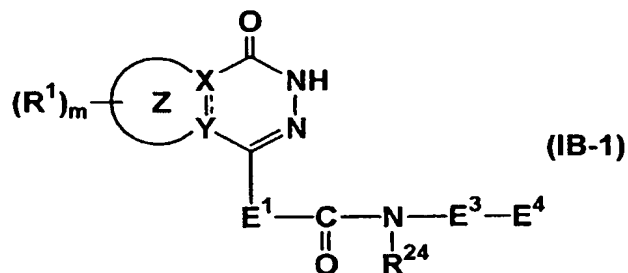


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 10

一般式 (XVII) で示される化合物と、一般式 (XVIII) で示される化合物または一般式 (XIX) で示される化合物の反応は、前記一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物の反応と同様に行なうことができる。

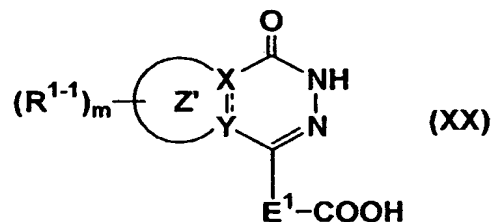
- 15 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(13) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>2</sup>を表わし、かつE<sup>2</sup>が-C(O)NR<sup>24</sup>-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-1)



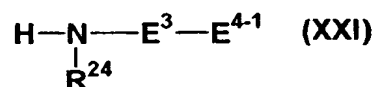
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IB-1) で示される化合物は、一般式 (XX)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (XXI)



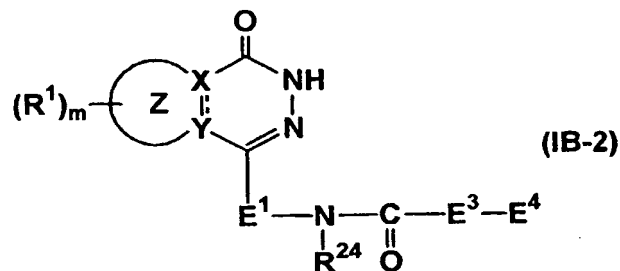
(式中、E<sup>4·1</sup>はE<sup>4</sup>と同じ意味を表わすが、E<sup>4·1</sup>によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

15

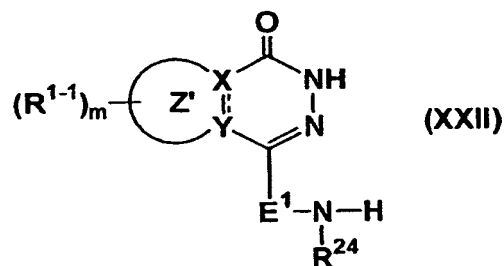
(14) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>2</sup>を表わし、か

つ  $E^2$  が  $-NR^{24}C(O)-$  基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-2)

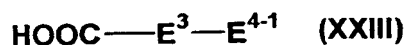


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

- 5 一般式 (IB-2) で示される化合物は、一般式 (XXII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XXIII)

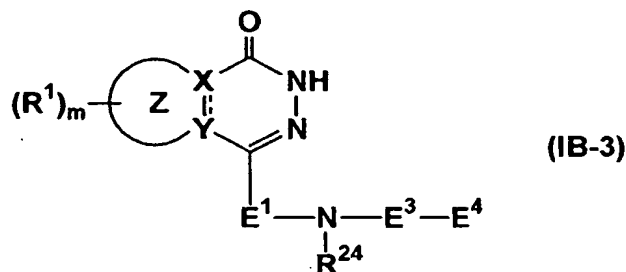


- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

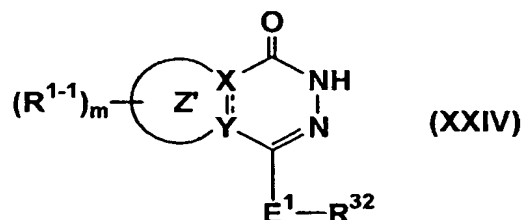
- 15 (15) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Aが  $A^2$  を表わし、か

つ  $E^2$  が  $-NR^{24}-$  基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-3)

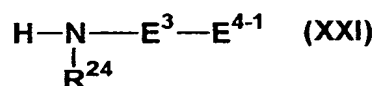


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

- 5 一般式 (IB-3) で示される化合物は、一般式 (XXIV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、前記一般式 (XXI)



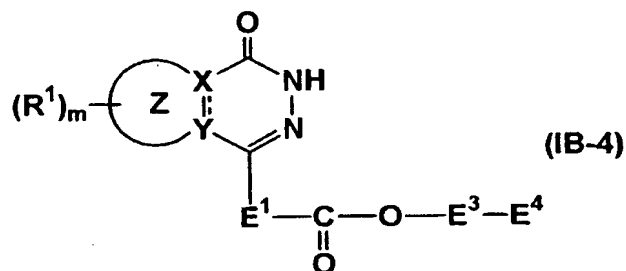
- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (XXIV) で示される化合物と一般式 (XXI) で示される化合物の反応は、前記一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物

- 15 物の反応と同様に行なうことができる。

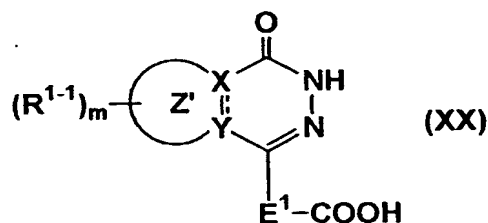
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(16) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>2</sup>を表わし、かつE<sup>2</sup>が-C(O)-O-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-4)

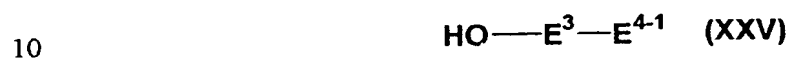


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IB-4) で示される化合物は、前記一般式 (XX)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (XXV)



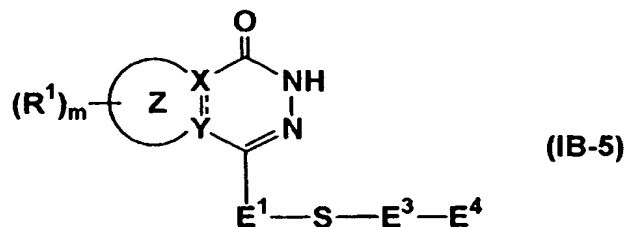
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

15 エステル化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(17) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>2</sup>を表わし、か

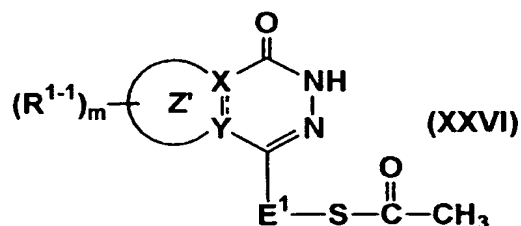


つ  $E^2$  が  $-S-$  基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-5)

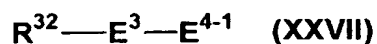


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

- 5 一般式 (IB-5) で示される化合物は、一般式 (XXVI)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (XXVII)



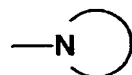
- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、

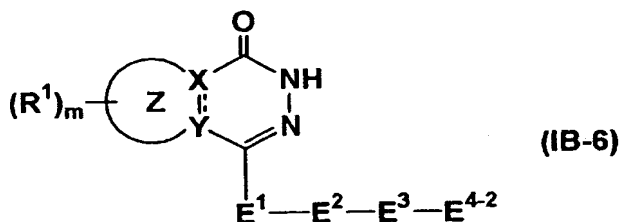
- 15 テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジン等) の存在下または非存在下、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

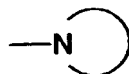
(18) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>2</sup>を表わし、かつE<sup>4</sup>が-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>基または



- 5 で示されるヘテロ環（当該ヘテロ環はC y c 5のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子はE<sup>3</sup>に結合する。）を有するヘテロ環を表わす。）を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB-6)



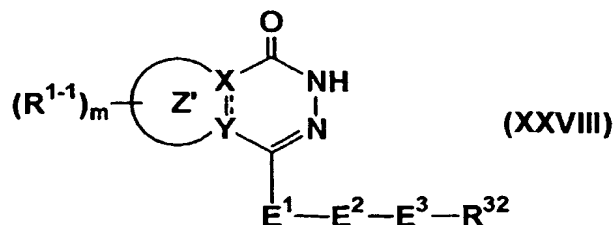
(式中、E<sup>4-2</sup>はE<sup>4</sup>が-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>基または



10

で示されるヘテロ環（当該ヘテロ環はC y c 5のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子はE<sup>3</sup>に結合する。）を有するヘテロ環を表わす。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

- 15 一般式 (IB-6) で示される化合物は、一般式 (XXVIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XXIX)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XXX)

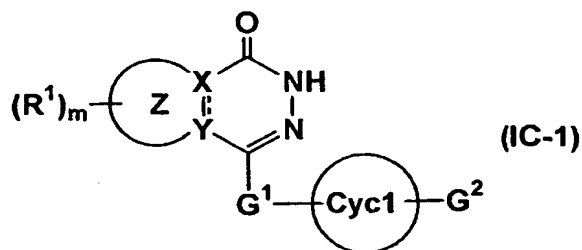


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 10

一般式 (XXVIII) で示される化合物と一般式 (XXIX) で示される化合物または一般式 (XXX) で示される化合物の反応は、前記一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物の反応と同様に行なうことができる。

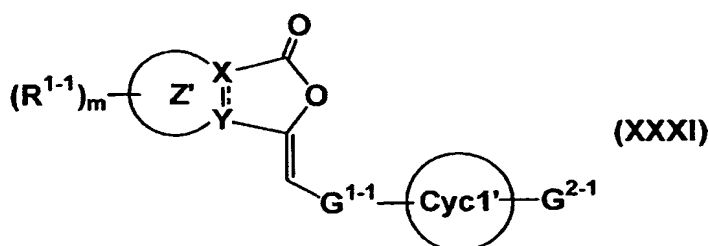
- 15 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

(19) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>3</sup>を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IC-1) で示される化合物は、一般式 (XXXI)



5

(式中、 $G^{1\cdot1}$ は単結合、またはC 1～7アルキレン基を表わし、 $Cyc1'$ および $G^{2\cdot1}$ はそれぞれ $Cyc1$ および $G^2$ と同じ意味を表わすが、 $Cyc1$ によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $G^{2\cdot1}$ によって表わされる基に含まれる水酸基およびアミノ

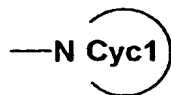
10 基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とヒドラジンまたはその塩(水和物、塩酸塩等)を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等)

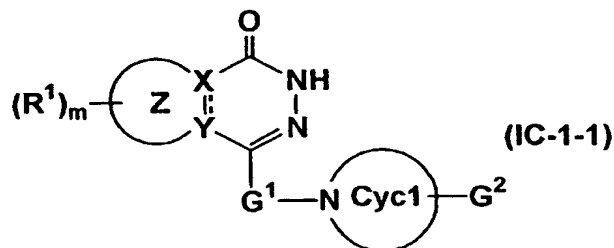
15 中、50℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

また、一般式 (IC-1) で示される本発明化合物のうち、 $Cyc1$ が

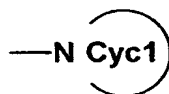


で示されるヘテロ環（当該ヘテロ環はC y c 1のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子はG<sup>1</sup>に結合する。）を有するヘテロ環を表わす。）を表わす化合物、すなわち、一般式（IC-1-1）



5

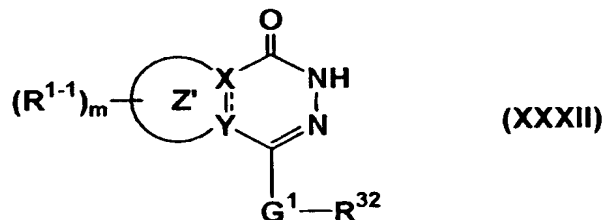
（式中、



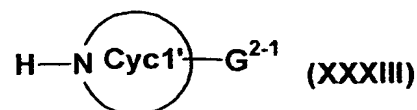
はC y c 1のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子はG<sup>1</sup>に結合する。）を有するヘテロ環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

10 で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式（IC-1-1）で示される化合物は、一般式（XXXII）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、  
一般式（XXXIII）

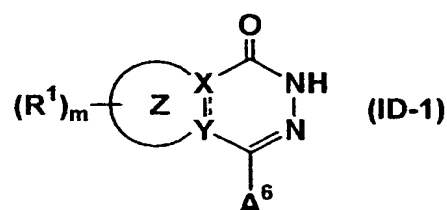


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 5 一般式 (XXXII) で示される化合物と一般式 (XXXIII) で示される化合物の反応は、前記一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (VIII-2) で示される化合物の反応と同様に行なうことができる。

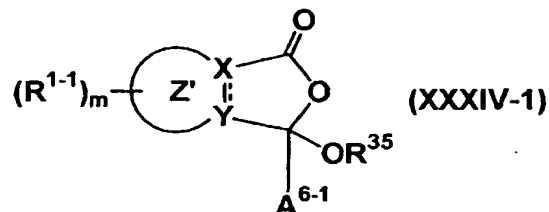
保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- (20) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、AがA<sup>4</sup>またはA<sup>5</sup>を表わす化合物、すなわち、一般式 (ID-1)



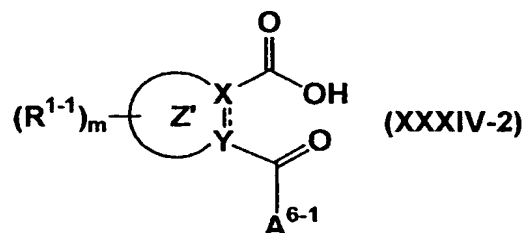
(式中、A<sup>6</sup>はA<sup>4</sup>またはA<sup>5</sup>を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示すa) ~ b) の方法によって製造することができる。

- 15 a) 一般式 (ID-1) で示される化合物は、一般式 (XXXIV-1)



(式中、R<sup>35</sup>はC1~8アルキル基を表わし、A<sup>6-1</sup>はA<sup>6</sup>と同じ意味を表わ

すが、 $A^{6-1}$ によって表わされる基に含まれる水酸基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式 (XXXIV-2)



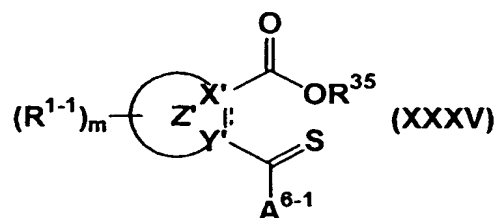
- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とヒドラジンまたはその塩(水和物、塩酸塩等)を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等)

- 10 中、 $50^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

- b) 一般式 (ID-1) で示される化合物は、一般式 (XXXV)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とヒドラジンまたはその塩(水和物、塩酸塩等)を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等)

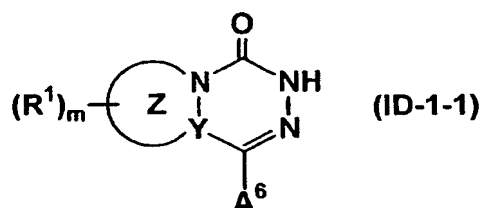
中、50℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

また、一般式 (ID-1) で示される化合物のうち、XがNを表わし、

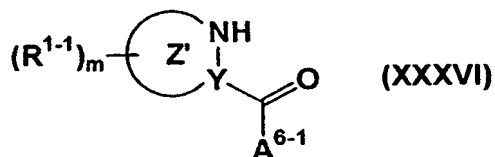
----

- 5 が一重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (ID-1-1)



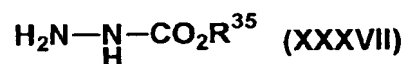
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (ID-1-1) で示される化合物は、一般式 (XXXVI)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (XXXVII)



- (式中、R<sup>35</sup>は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、  
 15 さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は、例えば、有機溶媒（トルエン、テトラヒドロフラン、クロロ



ホルム、塩化メチレン等) 中、触媒 (p-トルエンスルホン酸、ピリジン等) の存在下または非存在下、50℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

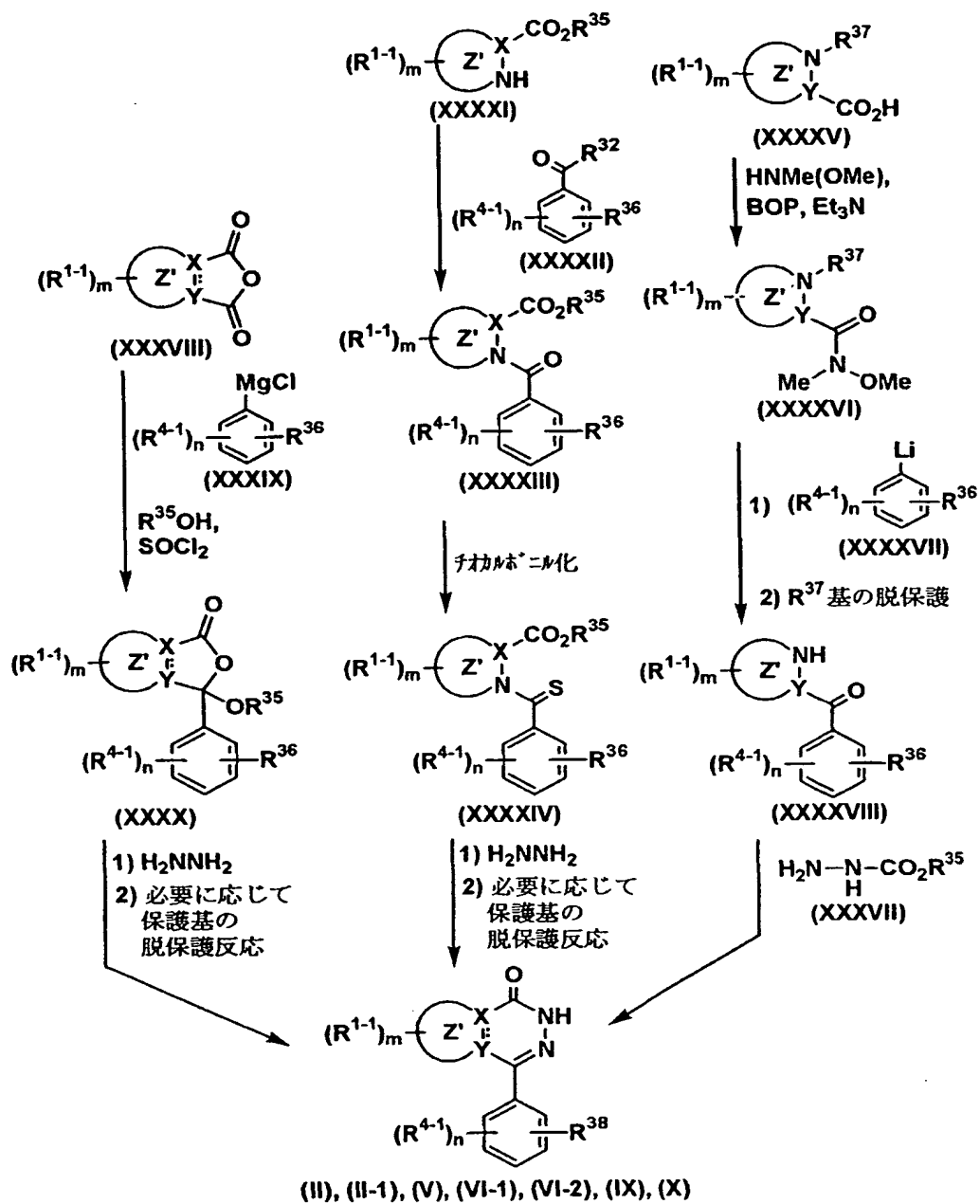
- 5 一般式 (II)、(II-1)、(III)、(IV)、(V)、(VI-1)、(VI-2)、(VII-1)、(VII-2)、(VIII-1)、(VIII-2)、(VIII-3)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、  
10 (XXXIII)、(XXXIV-1)、(XXXIV-2)、(XXXV)、(XXXVI) および (XXXVII) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により、または実施例記載の方法に準じて製造することができる。

- 例えば、一般式 (II)、(II-1)、(V)、(VI-1)、(VI-2)、(IX)、(X)、(XI)、(XX)、(XXII)、(XXIV)、(XXVI)、(XXXI)、  
15 (XXXIV-1)、(XXXIV-2)、(XXXV) および (XXXVI) で示される化合物は以下の反応工程式 1、2、3 および 4 で示される方法により製造することができる。

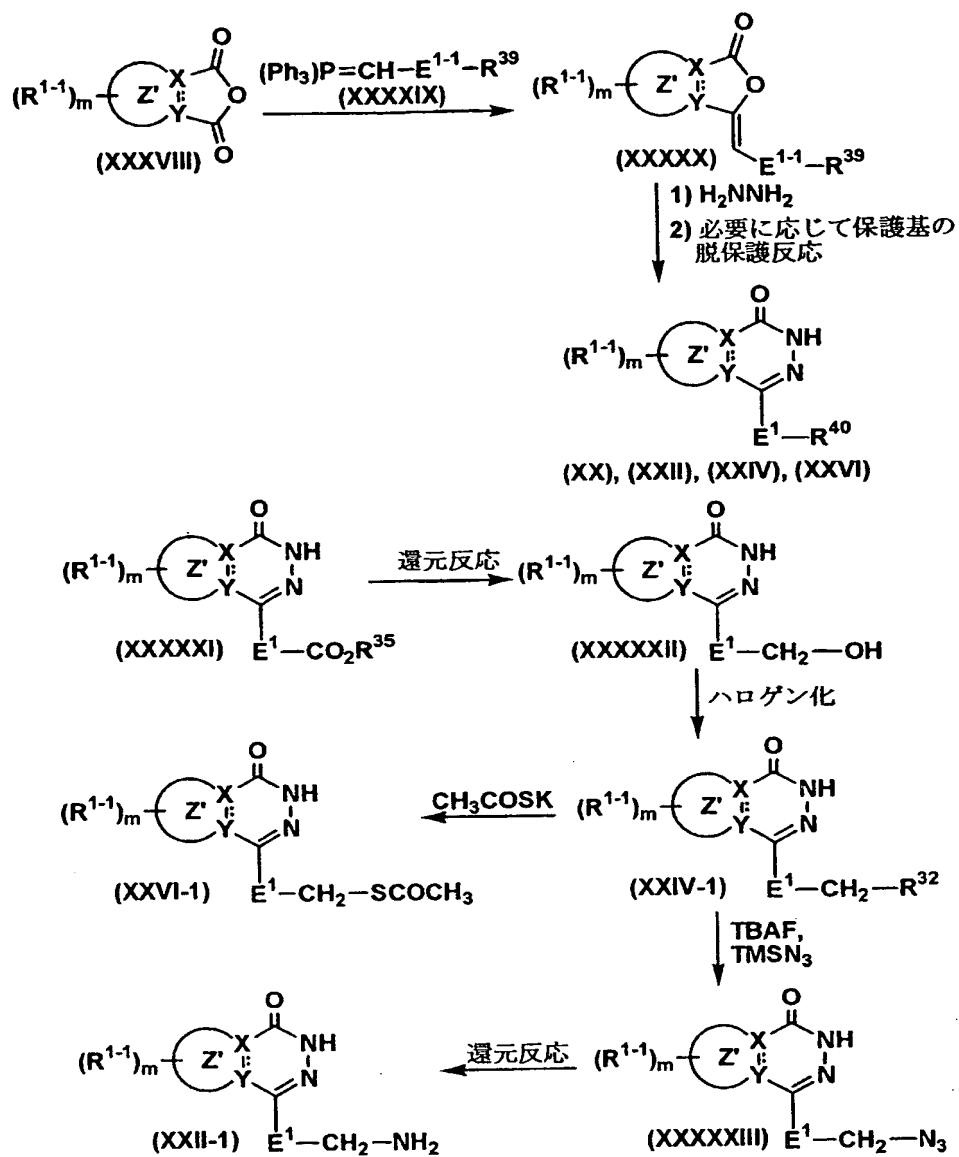
- 各反応工程式中、 $R^{36}$  は  $-NHR^6$  基、 $-CH_2-NHR^6$  基、 $-OH$  基、 $-CH_2-OH$  基、 $-CH_2-R^{33}$  基、またはハロゲン原子を表わすが、 $R^{36}$   
20 によって表わされる基に含まれる水酸基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $R^{37}$  はアミノ基の保護基を表わし、 $R^{38}$  は  $-NHR^6$  基、 $-CH_2-NHR^6$  基、 $-OH$  基、 $-CH_2-OH$  基、 $-CH_2-R^{33}$  基、またはハロゲン原子を表わし、BOP はベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを表わし、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、 $E^{1-}$   
25  $^1$  は単結合、または  $C1\sim3$  アルキレン基を表わし、Ph はフェニル基を表わ

- し、TBFAFはテトラブチルアンモニウムフルオライドを表わし、 $\text{TMSN}_3$ はトリメチルシリルアジドを表わし、 $\text{R}^{39}$ は $\text{COOH}$ 基、 $-\text{NHR}^{24}$ 基、ハロゲン原子、または $-\text{SCOCH}_3$ 基を表わすが、 $\text{R}^{39}$ によって表わされる基に含まれるアミノ基またはカルボキシ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $\text{R}^{40}$ は $\text{COOH}$ 基、 $-\text{NHR}^{24}$ 基、ハロゲン原子、または $-\text{SCOCH}_3$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。なお、当業者には容易に理解できることであるが、一般式 (XXXIX) および (XXXXXV) で示される化合物のクロル基の代わりにブロム基を有する化合物を用いてもよい。

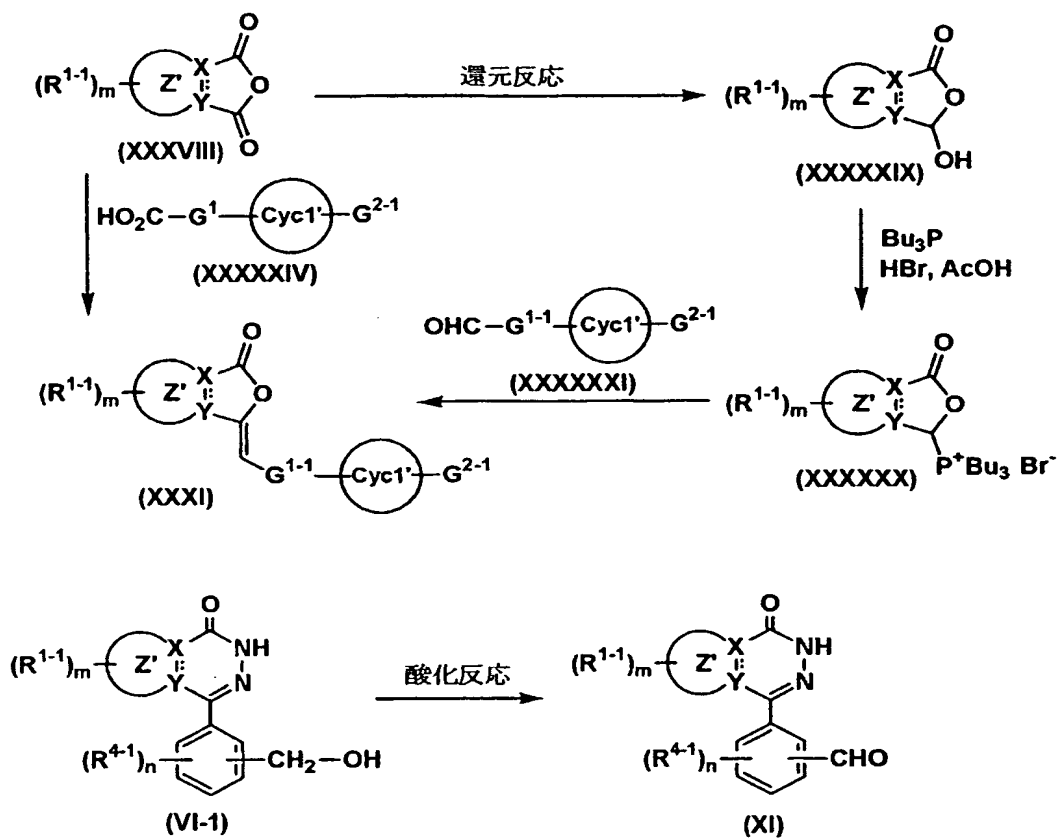
## 反応工程式 1



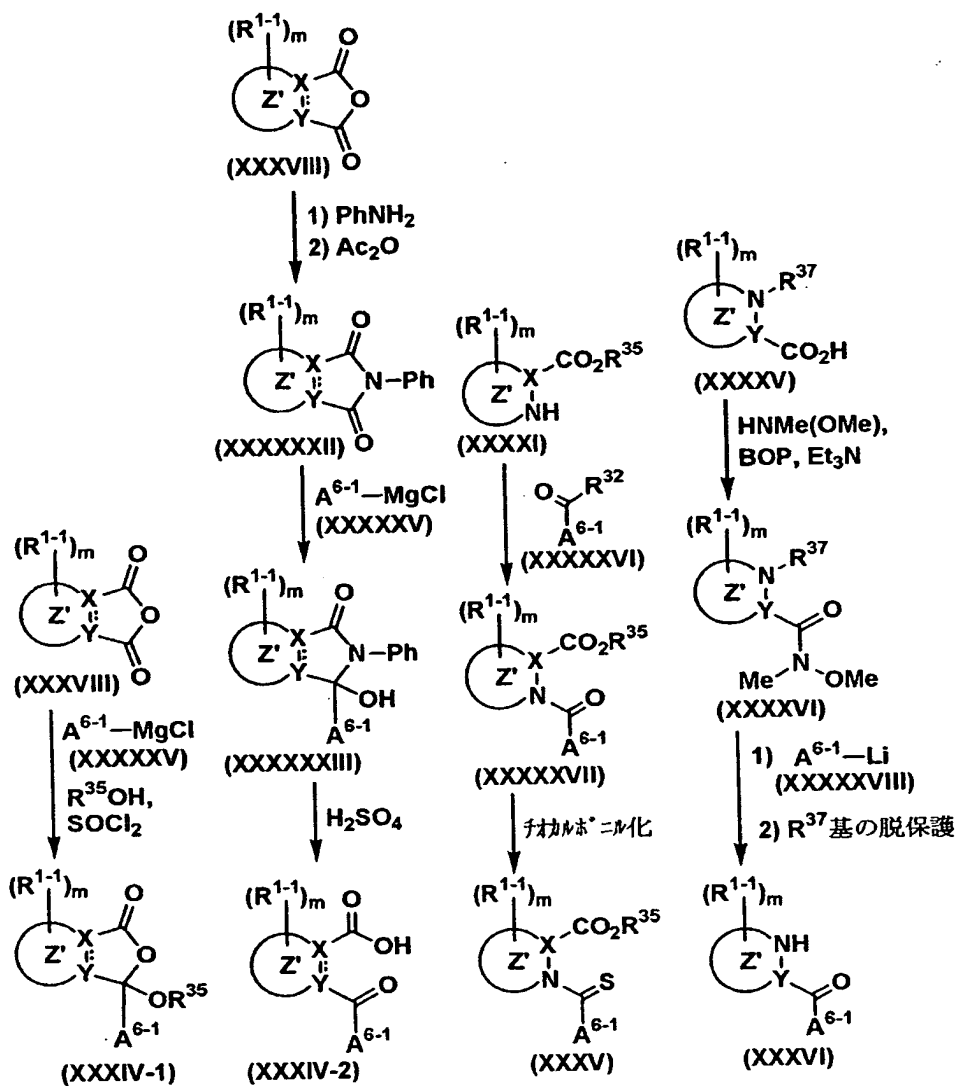
## 反応工程式 2



## 反応工程式 3



### 反應工程式4



反応工程式 1、2、3 および 4 中、出発原料として用いた化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [薬理活性]

10 一般式 (I) で示される本発明化合物が PARP 阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

#### 1) イン・ビトロ (in vitro) 酵素アッセイ

##### 実験方法

96 穴のプレート上 (室温) で以下の操作を行なった。すなわち 500 mM のトリス-塩酸緩衝液 (pH 8.0、和光純薬社)、100 mM の塩化マグネシウム溶液、50 mM のジチオスレイトール (シグマ社)、1 mg/ml の損傷 DNA 溶液、1 mM の NAD ( $^3\text{H}$ -NAD を含む) 溶液を各 10  $\mu\text{l}$  および精製水を加えて 80  $\mu\text{l}$  とした。さらに既知濃度の本発明化合物を 10  $\mu\text{l}$  加え、その後 0.1 U/ $\mu\text{l}$  の PARP (トレビゲン社) を 10  $\mu\text{l}$  添加することで反応を開始した。10 分後、20% トリクロロ酢酸 100  $\mu\text{l}$  を加えて反応を停止し、反応生成物であるポリ ADP-リボースをガラスフィルター (GF/C、パッカー社) に吸着させ、その放射活性をトップカウンタ (パッカー社) で測定した。本発明化合物の阻害活性は対照 (精製水) の値を 100% として算出した 50% 阻害濃度で示した。実験結果を表 9 1  
25 に示す。

表 9 1

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μ M)
6 (9)	0.61
11 (4)	0.10
30 (4)	0.29

## 2) 虚血再灌流傷害モデル (脳および心臓)

既報の方法に準じて中大脳動脈 (Jpn. J. Stroke, 8, 1 (1986)、Stroke, 27, 1624-1628 (1996)参照) および冠動脈 (Eur. J. Pharmacol., 270, 45 (1994)参照) の虚血再灌流傷害モデルを作成し、本発明化合物の評価を行なったところ、病態の改善効果が認められた。

### [毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり (例えば、ラットに対して本発明化合物を投与した結果、血圧、心電図および心拍数等の循環器パラメータに影響を及ぼさなかった。)、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

## 産業上の利用可能性

### [医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物は PARP 阻害活性を有するため、虚血性疾患 (脳梗塞、心筋梗塞、再灌流傷害、術後障害等)、炎症性疾患 (炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、肺障害等)、神経変性疾患 (錐体外路系障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、腰部脊柱管狭窄症等)、緑内障、糖尿病、糖尿病合併症、ショック、頭部外傷、脊髄損傷、腎不全、痛覚過敏等の予防および/または治療剤として有用であり、また、抗レトロウイルス剤 (HIV 等)、抗癌療法の増感剤や免疫抑制剤と



しても有用である。

一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

5 および／または

3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与

10 する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式

(I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

15 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式 (I) で示される化合物の虚血性疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例

20 えば、ラジカルスカベンジャー、アストロサイトモジュレーター、N-メチルーD-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate; NMDA) 拮抗剤、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸 (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate; AMPA) 拮抗剤、抗血栓剤、血栓溶解剤、免疫抑制剤、細胞間接着因子阻害剤、一酸化窒素合

25 成酵素 (NOS) 阻害剤、神経栄養因子、インターロイキン-8 拮抗剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される化合物の腰部脊柱管狭窄症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤、アルドース還元酵素 (AR) 阻害剤、ラジカルスカベンジャー、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 拮抗剤、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸 (AMPA) 拮抗剤、神経栄養因子、インターロイキン-8 拮抗剤等が挙げられる。

ラジカルスカベンジャーとしては、例えば、エダラボン、エブセレン (DR-3305) 等が挙げられる。

- 10 アストロサイトモジュレーターとしては、例えば、ONO-2506 等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えば、オザグレルナトリウム、アルガトロバン、アスピリン等が挙げられる。

- 15 血栓溶解剤としては、例えばヒト組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA)、ウロキナーゼ、ヘパリン等が挙げられる。

免疫抑制剤としては、例えば、シクロスポリンA、シクロフォスファミド、タクロリムス等が挙げられる。

NOS 阻害剤としては L-NMMA、ONO-1714 等が挙げられる。

- 20 AR 阻害剤としてはエパルレストアット、ゼナレストアット、フィダレストアット、ゾボルレストアット、AS-3201 等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、

- 25 現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬学的に許

容される塩、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。
- 10 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、
- 15 経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 20 このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。
- 組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸の
- 25

ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水溶性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶

解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過程、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

15 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

#### 参考例 1

3-（3-アミノフェニル）-3-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン

3, 4, 5, 6-テトラヒドロフタル酸・無水物（3.04 g）のテトラヒドロフラン（40.0mL）溶液に、-78℃で、3-（ビス（トリメチルシリル）アミノ）フェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液（1M、20.0mL）を加え、1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に無水硫酸マグネシウムを加えた後、ろ過した。ろ液を濃縮し、油状物を得た。メタノール（20.0

- mL) に塩化チオニル (5.20mL) を  $-10^{\circ}\text{C}$  で滴下した後、 $0^{\circ}\text{C}$  で 15 分間  
攪拌した。この溶液に、先で得られた油状物を加え、室温で 18 時間攪拌し  
た。反応混合物を濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (20 mL) に溶  
解し、 $0^{\circ}\text{C}$  でトリエチルアミン (2.79mL) を加えた。反応液に水を加えた後、  
5 塩化メチレンで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ  
び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7)  
で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.56 g) を得た。  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.60-6.47 (m, 3H), 5.21 (brs, 2H),  
10 3.20 (s, 3H), 2.17-1.60 (m, 8H)。

#### 実施例 1

- 4- (3-アミノフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン  
1 (2H) -オン  
15 参考例 1 で製造した化合物 (2.56 g) およびヒドラジン・一水和物 (503  
mg) のエタノール (30.0mL) 溶液を 18 時間還流した。反応混合物を室温  
まで冷却後、析出した結晶をろ取した。ろ取物をヘキサンで洗浄後、減圧下  
乾燥した。得られた固体 (32.0mg) のメタノール (1.00mL) 懸濁液に、氷  
冷下、4N 塩化水素-ジオキサン溶液 (0.10mL) を滴下した後、室温で 30  
20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた結晶を減圧下乾燥し、下記  
物性値を有する本発明化合物 (36.2mg) を得た。さらに、公知の方法によっ  
てメタンスルホン酸塩に変換した。

塩酸塩：

- TLC :  $R_f$  0.27 (酢酸エチル：ヘキサン = 2 : 1) ;  
25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.95 (s, 1H), 9.40 (brs, 3H), 7.47 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32-  
7.26 (m, 3H), 2.43-1.59 (m, 8H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC：Rf 0.55（メタノール：塩化メチレン＝1：9）；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 12.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.48-2.34 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.71-1.60 (m, 4H)。

5

#### 実施例 2～実施例 2（2）

3，4，5，6－テトラヒドロフタル酸・無水物のテトラヒドロフランまたはその代わりに相当する誘導体、および3－（ビス（トリメチルシリル）アミノ）フェニルマグネシウムクロライドまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、参考例1→実施例1と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によって相当する塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。

10

#### 実施例 2

4－（3－アミノフェニル）－4a，5，8，8a－テトラヒドロフタラジン－1（2H）－オン・メタンスルホン酸塩

15

TLC：Rf 0.50（メタノール：塩化メチレン＝1：9）；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.72-2.47 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

#### 実施例 2（1）

4－（3－アミノフェニル）－2，5，6，7，8，9－ヘキサヒドロ－1H－シクロヘプタ[d]ピリダジン－1－オン・メタンスルホン酸塩

20

TLC：Rf 0.47（クロロホルム：メタノール＝9：1）；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 13.01 (br-s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 4H)。

25

実施例 2 (2)

4- (3-ニトロ-4-クロロフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ  
フタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.07 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 4H)。

参考例 2

- 10 4- (3-ニトロベンゾイル) チオモルホリン-3-カルボン酸・エチルエステル

チオモルホリン-3-イルカルボン酸・エチルエステル (5.05 g) の塩化メチレン (120 mL) 溶液に、氷冷下、ジメチルアミノピリジン (352 mg)、トリエチルアミン (4.9 mL) および 3-ニトロベンゾイルクロライド (5.62 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、  
15 塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.91 g) を得た。

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.32-8.30 (m, 2H), 7.79-7.62 (m, 2H), 5.78 and 4.57 (m, 1H), 4.98-4.93 and 3.84-3.79 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71-3.63 and 3.28-3.02 and 2.91-2.70 (m, 4H), 2.61-2.57 and 2.43-2.39 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例 3

- 25 4- ( (3-ニトロフェニル) カルボノチオイル) チオモルホリン-3-カルボン酸・エチルエステル



- 参考例 2 で製造した化合物 (5.88 g) のトルエン (90 mL) 溶液に、ロー  
 ソン (Lawesson) 試薬 (2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-  
 ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド) (8.62 g) を加え、  
 2 時間還流した。反応混合物を室温まで放冷後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残  
 5 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)  
 で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.16 g) を得た。  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.24-8.17 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 6.96-6.93 and 4.88-4.86  
 (m, 1H), 5.96-5.90 and 4.13-4.06 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.83-3.73 and 3.59-  
 10 3.50 (m, 1H), 3.37-3.30 and 3.12-3.07 (m, 1H), 3.20-3.14 and 3.02-2.94 (m, 1H),  
 2.94-2.88 and 2.80-2.71 (m, 1H), 2.72-2.64 and 2.49-2.41 (m, 1H), 1.40-1.28 (m,  
 3H)。

### 実施例 3

- 15 4- (3-ニトロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4]  
 チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
 参考例 3 で製造した化合物 (4.78 g) のエタノール (50 mL) 溶液にヒド  
 ラジン・一水和物 (2.0 mL) を加え、一晩還流した。反応混合物を室温まで  
 放冷後、析出物をろ取し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.30 g) を得た。  
 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.65 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.76-  
 7.70 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 3.17-  
 3.08 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.71 (dt, J = 12.6,  
 2.7 Hz, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H)。

25

### 実施例 4 ~ 実施例 4 (32)

チオモルホリン-3-イルカルボン酸・エチルエステルまたはその代わりに相当する誘導体、および3-ニトロベンゾイルクロライドまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、参考例2→参考例3→実施例3と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

#### 実施例4

4-(3-ニトロフェニル)-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロ-2H-ピリド[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-1(6H)-オン

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.48 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.43 (m, 4H)。

#### 実施例4 (1)

- 15 4-フェニル-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.53 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 4.23 (dd, J=9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (d, J=10.5  
20 Hz, 1H)。

#### 実施例4 (2)

(9aR)-4-(3-ニトロフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)

- 25 -オン

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.32(dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14(br, 1H), 7.72(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66(t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39(dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.72(dt, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 3.24(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.99(dd, J = 14.1, 10.8 Hz, 1H), 2.77(m, 1H), 2.32(m, 1H) ;

5  $[\alpha]_D = -71.9$  (c, 0.16, MeOH)。

#### 実施例 4 (3)

4- (4-ニトロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

10 TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.69 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.17-2.29 (m, 5H)。

#### 実施例 4 (4)

15 4- (3-メトキシフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.50 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (dt, J = 13.8, 3.0 Hz, 1H), 3.10-  
20 3.01 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H)。

#### 実施例 4 (5)

4- (4-メトキシフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

25 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.40-7.26 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 9.3, 4.2

Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (dt,  $J = 14.1, 2.7$  Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (m, 1H)。

#### 実施例 4 (6)

- 5 4- (2-ニトロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4]  
チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.14(br, 1H), 7.21(ddd,  $J = 8.4, 7.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.09(t,  $J = 7.5$   
Hz, 1H), 6.80(td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.74(dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.35(dd,  $J =$   
10 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.72(dt,  $J = 13.8, 3.0$  Hz, 1H), 3.14(m, 1H), 3.08-2.90(m, 2H),  
2.79(m, 1H), 2.21(dd,  $J = 13.8, 1.2$  Hz, 1H)。

#### 実施例 4 (7)

- 4- (3-ニトロフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4,  
15 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.02 (brs, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92  
(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.76 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

#### 20 実施例 4 (8)

- 4-フェニル-6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1,  
2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
TLC : Rf 0.51 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.89 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.14  
25 (m, 2H)。

実施例 4 (9)

4-フェニル-7, 8, 10, 10a-テトラヒドロ-6H-[1, 2, 4]

トリアジノ [5, 4-c] [1, 4] チアゼピン-1 (2H)-オン

TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール=9:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.57 (br-s, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 4.29 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H)。

実施例 4 (10)

- 10 4-(3-ニトロフェニル)-7, 8, 10, 10a-テトラヒドロ-6H-[1, 2, 4] トリアジノ [5, 4-c] [1, 4] チアゼピン-1 (2H)-オン

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

15 実施例 4 (11)

4-(3-ジメチルアミノフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=8:1);

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.21 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.72-6.58 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.98-2.76 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (m, 1H)。

実施例 4 (12)

(8aR)-4-(3-ニトロフェニル)-8, 8a-ジヒドロ [1, 3]

- 25 チアゾロ [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン

TLC: Rf 0.39 (塩化メチレン: メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.76 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.46 (m, 2H)。

#### 実施例 4 (13)

- 5 4-(3-アミノ-5-ニトロフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 8 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.41 (dd,  $J = 2.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 2.1, 1.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.1, 1.2$  Hz, 1H), 6.52 (brs, 1H), 6.01 (brs, 2H), 4.23 (dd,  $J = 7.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.00-2.76 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.33 (m, 1H)。

#### 実施例 4 (14)

- 15 (9a S) - 4-(3-ニトロフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.51 (塩化メチレン: メタノール = 10 : 1) 。

#### 実施例 4 (15)

- 20 (7R, 8a S) - 7-ベンジルオキシ-4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.55 (s, 1H), 7.50-7.24 (m, 10H), 4.53 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 8.7, 7.2$  Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.54 (dd,  $J = 10.8, 3.0$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.24-2.15

(m, 1H)。

実施例 4 (16a)

(7R, 8aS) - 7-ベンジルオキシ-4-(3-ニトロフェニル)-6,  
5 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジ  
ン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.10 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 2H), 7.95 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz,  
1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J =  
10 12.0 Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H),  
3.50 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H)。

実施例 4 (16b)

(7R, 8aS) - 7-ベンジルオキシ-4-(3-アミノフェニル)-6,  
15 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジ  
ン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.45 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H),  
6.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (d, J = 12.0  
20 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H),  
3.46 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H)。

実施例 4 (17)

4-フェニル-9, 9a-ジヒドロ-2H-[1, 3]チアジノ[3, 4-  
25 d][1, 2, 4]トリアジン-1(8H)-オン

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.55 (br-s, 1H), 7.53-7.43 (m, 5H), 4.43 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J$  = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J$  = 13.8, 2.4 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。

#### 5 実施例 4 (18)

4-(3-ニトロフェニル)-9, 9a-ジヒドロ-2H-[1, 3]チアジノ[3, 4-d][1, 2, 4]トリアジン-1(8H)-オン

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.70 (br-s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.96 (m, 1H),  
10 7.75 (m, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J$  = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J$  = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)。

#### 実施例 4 (19)

4-(3-ニトロ-4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン  
15

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.97 (brs, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

20

#### 実施例 4 (20)

4-(3-シアノフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.10 (br, 1H), 7.75 (dt,  $J$  = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H),  
25 7.62-7.55 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J$  = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (dt,  $J$  = 11.1, 2.7 Hz, 1H),



3.21 (ddd, J = 14.1, 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.32 (ddd, J = 11.1, 4.5, 2.4 Hz, 1H)。

#### 実施例 4 (2 1)

- 5 4- (3-ニトロ-4-メチルフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 。

#### 10 実施例 4 (2 2)

4- (3-フルオロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ；

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.56-7.46 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H)。

#### 実施例 4 (2 3)

- 20 4- (3-ニトロ-5-フルオロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 。

#### 実施例 4 (2 4)

- 25 4- (2-メチル-5-ニトロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H)

ーオン

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 。

実施例 4 (25)

- 5 4- (4-ニトロフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.03 (brs, 1H), 8.32-8.25 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H)。

10

実施例 4 (26)

4- (2-メチル-3-ニトロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

- 15 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.64 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.41 (dt, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.24-3.00 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 13.5, 11.1 Hz, 1H), 2.70-2.40 (m, 4H), 2.30-2.26 (m, 1H)。

20 実施例 4 (27)

4- (3-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.85 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 3H),

- 25 6.23 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H)。

実施例 4 (28)

4-(3-ニトロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ[1,4]

チアジノ[4,3-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H)。

実施例 4 (29)

- 10 4-ベンジル-6,7,9,9a-テトラヒドロ[1,4]チアジノ[4,3-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.03 (br, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 4.17 (dd, J=10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.93 (dt, J=14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J=14.4, 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, J=13.5, 2.7 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.5, 10.8 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J=14.4, 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.06 (dq, J=14.4, 2.7 Hz, 1H)。

実施例 4 (30)

- 20 4-3-ニトロベンジル-6,7-ジヒドロ[1,4]チアジノ[4,3-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.64-7.54(m, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H)。

- 25 実施例 4 (31)

4-フェニル-7,8,9,9a-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-

d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (6H) -オン

TLC : Rf 0.67 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.34 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 3.86 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.20 (dt, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.77 (td, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H),

5 1.85 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H)。

#### 実施例 4 (32)

5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-7H-[1, 3]チアゾロ [3, 2-d]

[1, 2, 4] トリアジン-8 (8aH) -オン

10 TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.99 (s, 1H), 7.48 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 3.97 (ddd, J = 12.0, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 10.0, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H)。

#### 15 実施例 5

4-(3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ [1, 4]

チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

実施例 4 (28) で製造した化合物 (150 mg) および塩化リチウム (59 mg) をジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、16時間還流した。

20 反応混合物を室温まで冷却後、1N塩酸を加えた。析出した固体をろ取した。

ろ取物を乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (126 mg) を得た。

TLC : Rf 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.45 (brs, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H),

25 3.20-3.15 (m, 2H)。

実施例 6

4- (3-アミノフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4]  
チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン

- 実施例 3 で製造した化合物 (537 mg) のエタノール (4 mL) 溶液に、
- 5 塩化スズ・二水和物 (2.07 g) を加え、30 分間還流した。反応混合物を室温  
まで放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。  
得られた固体 (137 mg) をメタノール (2 mL) に加えた後、4 N 塩化  
水素-ジオキサン溶液 (0.26 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合
- 10 物を濃縮した。残渣を混合溶媒 (イソプロパノール : エタノール = 4 : 1)  
で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (144 mg) を得た。さら  
に公知の方法によってメタンスルホン酸塩に変換した。

塩酸塩 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.90-10.70 (br, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m,  
3H), 4.25 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.96-2.82  
(m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H)。

メタンスルホン酸塩 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.84-10.48 (br, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m,  
3H), 4.24 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.95-2.81  
(m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 4H)。

実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (19)

- 25 実施例 3 で製造した化合物の代わりに実施例 4、4 (2)、4 (3)、4  
(6)、4 (7)、4 (10)、4 (12)、4 (14)、4 (13)、4

(18)、4(19)、4(21)、4(23)～4(26)、4(28)、4(30) および実施例5で製造した化合物を用いて、実施例6と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によって相当する塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。

5

#### 実施例6(1)

4-(3-アミノフェニル)-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロ-2H-ピリド[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-1(6H)-オン・メタン  
スルホン酸塩

10 TLC: Rf 0.44 (メタノール: 塩化メチレン=1:9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.65 (brs, 1H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.26 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.46 (m, 4H)。

#### 15 実施例6(2)

(9aR)-4-(3-アミノフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.27 (塩化メチレン: メタノール=10:1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.44 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.19 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.31 (d, J=13.2 Hz, 1H)。

#### 実施例6(3)

25 4-(4-アミノフェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d][1, 2, 4]トリアジン-1(2H)-オン・メ

タンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.39 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.87 (brs, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 10.6, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (brd, J = 14.1 Hz, 1H), 3.16-2.35 (m, 5H),

5 2.30 (s, 3H)。

実施例 6 (4)

4 - (2-アミノフェニル) - 6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) - オン

10 TLC : Rf 0.22 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.24 (brs, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.95 (brs, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)。

15

実施例 6 (5)

4 - (3-アミノフェニル) - 6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) - オン  
フリー体 :

20 TLC : Rf 0.31 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.81 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.14 (m, 2H)。

メタンスルホン酸塩 :

25 TLC : Rf 0.48 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.93 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.26 (s,

1H), 3.60 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

#### 実施例 6 (6)

4- (3-アミノフェニル) -7, 8, 10, 10a-テトラヒドロ-6H  
5 - [1, 2, 4] トリアジノ [5, 4-c] [1, 4] チアゼピン-1 (2  
H) -オン

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.47 (br-s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.62-6.52 (m, 3H), 5.21 (br-  
s, 2H), 4.25 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 3H), 2.76-  
10 2.60 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 2H)。

#### 実施例 6 (7)

(8aR) -4- (3-アミノフェニル) -8, 8a-ジヒドロ [1, 3]  
チアゾロ [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
15 TLC : Rf 0.56 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.81 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (m,  
2H), 5.25 (s, 2H), 4.50 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.2  
Hz, 1H), 3.36 (m, 2H)。

#### 20 実施例 6 (8)

(9aS) -4- (3-アミノフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒド  
ロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)  
-オン

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (br, 1H), 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.64 (t,  
J = 1.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.78



(br, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J = 13.5, 10.8$  Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 1H)。

#### 実施例 6 (9)

- 5 4- (3, 5-ジアミノフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.82 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 4.86 (brs, 4H), 4.15 (dd,  $J = 9.3, 4.2$  Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.84-2.50 (m, 3H),  
10 2.32 (m, 1H)。

#### 実施例 6 (10)

- 4- (3-アミノフェニル) -9, 9a-ジヒドロ-2H- [1, 3] チアジノ [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (8H) -オン・メタン  
15 スルホン酸塩  
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.61 (br-s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 3H), 4.45 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 12.0, 2.4$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 13.8, 2.4$  Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)。

20

#### 実施例 6 (11)

- 4- (3-アミノ-4-メチルフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタン  
スルホン酸塩  
25 TLC : Rf 0.38 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (s,

1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

#### 実施例 6 (1 2)

5 4- (3-アミノ-4-メチルフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 7H)。

#### 実施例 6 (1 3)

15 4- (3-アミノ-5-フルオロフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.65 (brs, 1H), 6.55-6.40 (m, 3H), 4.21 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 4H)。

#### 実施例 6 (1 4)

25 4- (2-メチル-5-アミノフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.43 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。

5 実施例 6 (15)

4- (4-アミノフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.85 (brs, 1H), 7.40-7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12-7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。

実施例 6 (16)

15 4- (2-メチル-3-アミノフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.35-7.27 (m, 2H), 7.20 (brs, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

実施例 6 (17)

25 4- (3-アミノ-4-メトキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.86 (s, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

#### 実施例 6 (18)

- 5 4-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジヒドロ[1,4]チアジノ[4,3-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン  
TLC: Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.72 (s, 1H), 9.45 (brs, 1H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.70 (brs, 2H), 3.70-3.60  
10 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H)。

#### 実施例 6 (19)

- 4-3-アミノベンジル-6,7-ジヒドロ[1,4]チアジノ[4,3-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン  
15 TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.69 (s, 1H), 6.95 (dt, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 6.44-6.32 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H)。

#### 実施例 7

- 20 (7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-4-(3-ニトロフェニル)-6,7,8,8a-テトラヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン

実施例 4 (16a) で製造した化合物 (76 mg) の塩化メチレン (0.5 mL) 溶液に、-40℃で三臭化ホウ素 (2 mL; 1.0M in 塩化メチレン) を  
25 加え、1.5 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム (ca 1 g) を加え、除々に室温まで昇温後、飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１９：１→９：１）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（５７ｍｇ）を得た。

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム：メタノール＝９：１) ;

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.69 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 5.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.40 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H)。

### 実施例 8

- 10 (7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-4-(3-アミノフェニル)-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジーン-1(2H)-オン・メタンスルホン酸塩

- 実施例 4 (16b) で製造した化合物 (188mg) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、3 塩化アルミニウム (153mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にさらに 3 塩化アルミニウム (151mg) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム (ca 1g) を加え、さらに少量の水およびメタノールを加えて 30 分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１９：１→９：１→４：１）で精製した。得られた固体をメタノール (1 mL) に加えた後、メタンスルホン酸 (42mg) のメタノール (1 mL) 溶液を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (147mg) を得た。

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム：メタノール＝９：１) ;

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.90-10.62 (br, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H)。

実施例 9

- 4- (3-アミノメチルフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・
- 5   メタンスルホン酸塩
- 4- ( (3-クロロメチルフェニル) カルボノチオイル) チオモルホリン-3-カルボン酸・エチルエステル (131mg; 3-ニトロベンゾイルクロライドの代わりに3-クロロメチルベンゾイルクロライドを用いて参考例2→参考例3と同様の操作に付すことにより製造した。) のジメチルホルム
- 10   アミド (1.5mL) 溶液に、フタルイミド・カリウム塩 (70mg) を加えて、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加えた後、混合溶媒 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体のエタノール (2mL) 溶液に、ヒドラジン・一水和物 (92μL) を加え、1時間還流した。
- 15   反応混合物を室温まで放冷後、析出物をろ別し、ろ液を濃縮した。析出物および残渣をそれぞれ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=8:2:0.2) で精製した。得られた固体に、メタンスルホン酸のメタノール溶液 (1M, 0.11mL) を加えたのち、濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出物をろ別した。析出物を減圧下乾燥し、下記
- 20   物性値を有する本発明化合物 (40mg) を得た。
- TLC: Rf 0.11 (塩化メチレン：メタノール=10:1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.59 (s, 1H), 8.14 (br, 3H), 7.60-7.40 (m, 4H), 4.25 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)。

25

実施例 10

4- (3-アミノ-4-フルオロフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4]  
チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

- チオモルホリン-3-イルカルボン酸・エチルエステルの代わりに3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-5-カルボン酸・エチルエステル、  
5 および3-ニトロベンゾイルクロライドの代わりに3-ニトロ-4-フルオロベンゾイルクロライドを用いて、参考例2→実施例6→参考例3→実施例3と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。  
TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (メタノール: 塩化メチレン=1: 10) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.81 (s, 1H), 7.04 (dd, J=11.4, 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.8  
10 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.12 (m, 2H)。

#### 実施例 11

- 8-フェニル-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン  
15 8-フェニルピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (6H) -オン (100 mg; 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1, 3-ジオンの代わりにフロ [3, 4-b] ピリジン-5, 7-ジオン、および3-(ビス(トリメチルシリル) アミノ) フェニルマグネシウムクロライドの代わりにフェニルマグネシウムクロライドを用いて、参考例1→実施例1と同様の  
20 操作に付すことにより製造した。)、酸化白金 (IV) (100 mg)、1N塩酸 (0.5mL) およびジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し  
25 た。残渣をエタノールから再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (42 mg) を得た。さらに公知の方法によって相当する塩に変換した。

フリー体：

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.11 (br-s, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 5.72 (br-s, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H)。

5 塩酸塩：

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム：メタノール＝8：1)；

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.41 (brs, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 5.88 (brs, 2H), 3.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.73 (tt, J = 6.3, 5.4 Hz, 2H)。

メタンスルホン酸塩：

10 TLC : Rf 0.39 (クロロホルム：メタノール＝8：1)；

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.37 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 5H), 4.53 (brs, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.82-1.64 (m, 2H)。

実施例 11 (1) ～ 実施例 11 (4)

- 15 8-フェニルピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (6H) -オンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 11 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によって相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

20 実施例 11 (1)

4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.30 (s, 1H), 8.94 (br-s, 2H), 7.55-7.43 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)。



実施例 11 (2)

1-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリダジン-4 (3H) -オン

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.93 (br-s, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 3.61 (br-s, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (m, 2H)。

実施例 11 (3)

- 10 5-フェニル-1, 3, 4, 7-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-8 (2H) -オン

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.51 (br-s, 1H), 7.50-7.36 (m, 5H), 6.69 (br-s, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.39 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H)。

15 実施例 11 (4)

8-(3-アミノフェニル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン

塩酸塩 :

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.73 (m, 2H), 2.41 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 5.92 (br. s., 1H), 7.37 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 12.23 (br. s., 1H)。

2 塩酸塩 :

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60 (brs, 1H), 7.64-7.42 (m, 4H), 6.07 (br, 4H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.64 (m, 2H)。

参考例 4

6-メトキシメチル-8-フェニルピリド[2, 3-d]ピリダジーン-5 (6 H) -オン

- 水素化ナトリウム (103 mg ; 62.6 % in oil) をヘキサンで洗浄後、ジ  
5 メチルホルムアミド (1.5 mL) に懸濁し、0℃で8-フェニルピリド[2,  
3-d]ピリダジーン-5 (6 H) -オン (200 mg ; 4, 5, 6, 7-テ  
トラヒドロ-2-ベンゾフラン-1, 3-ジオンの代わりにフロ[3, 4-  
b]ピリジン-5, 7-ジオン、および3-(ビス(トリメチルシリル)ア  
ミノ)フェニルマグネシウムクロライドの代わりにフェニルマグネシウムク  
10 ロライドを用いて、参考例1→実施例1と同様の操作に付すことにより製造  
した。)のジメチルホルムアミド (5.7 mL) 溶液を滴下し、室温で40分間  
攪拌した。反応混合物にメトキシメチルクロライド (0.27 mL) を滴下し、室  
温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣を水および酢酸エ  
15 ルの混合溶媒に溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチ  
ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (269 mg) を得た。得られ  
た化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1)。

20 参考例 5

6-メトキシメチル-8-フェニル-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド  
[2, 3-d]ピリダジーン-5 (1 H) -オン

- アルゴンガス雰囲気下、酸化白金 (70 mg) にジメチルホルムアミド (1.0  
mL) を加えた後、参考例4で製造した化合物 (269 mg) のジメチルホ  
25 ルムアミド (8.0 mL) 溶液を滴下し、ついで1 N塩酸 (0.9 mL) を加え、水  
素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。アルゴンガスで置換後、反応混合物を

セライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝40：1→30：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（224mg）を得た。

TLC：Rf 0.16（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.56-7.40 (m, 5H), 5.92 (brs, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.64 (m, 2H)。

#### 参考例 6

- 10 6-メトキシメチル-1-メチル-8-フェニル-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリダジンを5 (1H)-オン

水素化ナトリウム（141mg；62.6 % in oil）をヘキサンで洗浄後、ジメチルホルムアミド（1.0mL）に懸濁し、0℃で、参考例5で製造した化合物（200mg）のジメチルホルムアミド（6.4mL）を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル（0.37mL）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加えた後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：1→50：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（116mg）を得た。

- 20 TLC：Rf 0.23（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

#### 実施例 12

1-メチル-8-フェニル-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリダジンを5 (1H)-オン

- 25 参考例6で製造した化合物（110mg）のメタノール（1.2mL）溶液に、6N塩酸（2.4mL）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物にさらに6

N塩酸 (2.4mL) を滴下し、110℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、冷水に注ぎ、5N水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (3

5 9mg) を得た。

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.50 (s, 1H), 7.58-7.34 (m, 5H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.84-1.66 (m, 2H)。

#### 10 参考例 7

N-メチル-N-メトキシ-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-2-カルボキサミド

1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-2-カルボン酸 (2.29g) の塩化メチレン (30mL) 溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (1.17g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (4.87g, BOP試薬) およびトリエチルアミン (4.88mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した。希釈液を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (2.59g) を得た。

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.30-4.86 (m, 1H), 4.06-3.84 (m, 1H), 3.77 (br-s, 3H), 3.56-3.36 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.76-1.32 (m, 14H)。

#### 25 参考例 8

2-ベンゾイルピペリジン-1-カルボン酸・t-ブチルエステル

- 参考例 7 で製造した化合物 (1.63 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、 $-25^{\circ}\text{C}$  でフェニルリチウムのシクロヘキサノエーテル溶液 (1.06 M, 6.23 mL) を滴下し、 $-25^{\circ}\text{C}$  で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 M リン酸二水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (850 mg) を得た。
- TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
- NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.96-7.84 (m, 2H), 7.66-7.40 (m, 3H), 5.70-5.44 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H), 1.74-1.20 (m, 13H)。

### 参考例 9

#### 2-ベンゾイルピペリジン・塩酸塩

- 参考例 8 で製造した化合物 (270 mg) に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (211 mg) を得た。
- TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 40 : 10 : 1) ;
- NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9.02 (br-s, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 5.09 (dd,  $J = 12.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.44 (m, 1H)。

### 実施例 13

- 1-フェニル-3, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-オン (化合物 a) および 1-フェニル-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピリド [1, 2-d] [1,

## 2, 4] トリアジン-4-オン (化合物 b)

参考例 9 で製造した化合物 (199 mg) を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粉末をトルエン (10 mL) に溶解し、ヒドラジンカルボン酸・エチルエステル (184 mg) および p-トルエンスルホン酸・一水和物 (8.4 mg) を加え、一晚還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製した。高極性のフラクションを酢酸エチルで再結晶することにより、下記物性値を有する化合物 a (16.3 mg) を得た。また、低極性のフラクションを酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒 (1 : 1) で再結晶することにより、下記物性値を有する化合物 b (13.6 mg) を得た。

## 15 化合物 a :

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.14 (s, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 3H), 4.77 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.88-1.34 (m, 6H)。

## 化合物 b :

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.74 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 5H), 4.82 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

実施例 14

25 1-フェニル-3, 8, 9, 9a-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアジノ [3, 4-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-オン

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-2-カルボン酸の代わりに3-tert-ブトキシカルボニル-1, 3-チアジナ-4-カルボン酸を用いて、参考例7→参考例8→参考例9→実施例13と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.42 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 2H)。

#### 10 参考例10

(E)-3-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-イリデン) 酢酸・メチルエステル

3, 4, 5, 6-テトラヒドロフタル酸・無水物 (3.04 g) および (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸・メチルエステル (6.69 g) のクロロホルム (50.0 mL) 溶液を3時間還流した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 → 3 : 7) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.93 g) を得た。

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.92 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.76 (m, 20 4H)。

#### 実施例15

4-メトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン

25 参考例10で製造した化合物 (1.04 g)、ヒドラジン・一水和物 (250 mg) のエタノール (10.0 mL) 溶液を18時間還流した。反応混合物を室温ま

で冷却後、濃縮した。得られた結晶をエタノールおよび酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物（672mg）を得た。

TLC : Rf 0.45 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.66 (brs, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 1.64 (m, 4H)。

#### 実施例 16

- 4- (1-エトキシカルボニルエチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフ  
10 タラジーン-1 (2H) -オン

(トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸・メチルエステルの代わりに2-  
(トリフェニルホスホラニリデン) プロパン酸・エチルエステルを用いて、  
参考例 10 → 実施例 15 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC : Rf 0.56 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.67 (brs, 1H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.33 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 20 参考例 11

4-カルボキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

- 実施例 15 で製造した化合物 (635mg) のメタノール (10.0mL) 懸濁  
液に、氷冷下、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1.72mL) を滴下した後、室温  
25 で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に2N塩酸を加え、pH 2  
に調整した。析出した結晶をろ取した。ろ取物をヘキサンで洗浄後、減圧下



乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（478mg）を得た。

TLC : Rf 0.62 (メタノール : 塩化メチレン : 酢酸 = 2 : 8 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.62 (brs, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.64 (m, 4H)。

#### 5 参考例 11 (1)

4- (1-カルボキシエチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン  
-1 (2H) -オン

実施例 15 で製造した化合物の代わりに実施例 16 で製造した化合物を用  
いて、参考例 11 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題

10 化合物を得た。

TLC : Rf 0.28 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.64 (s, 1H), 12.48 (brs, 1H), 3.81 (q, J = 7.5 Hz, 1H),  
2.48-2.37 (m, 4H), 1.65 (brs, 4H), 1.32 (d, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 17 ~ 実施例 17 (1)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1, 3-ジオンの代  
わりに相当する誘導体、および (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸・メ  
チルエステルの代わりに (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸・エチルエ  
ステルを用いて、参考例 10 → 実施例 15 → 実施例 11 と同様の操作に付し、  
20 さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に  
示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 17

8-エトキシカルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2,  
25 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.88 (br-s, 1H), 6.32 (br-s, 1H), 4.07 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.33 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

5 実施例 17 (1)

5-エトキシカルボニルメチル-1, 3, 4, 7-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 8 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.60 (br-s, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.75 (br-s, 2H),

10 3.28 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

参考例 12

4-(2-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンを 1 (2H) -オン

15 実施例 15 で製造した化合物 (350 mg) をテトラヒドロフラン (8.0 mL) に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (239 mg) を加え、13時間還流した。反応混合物を 0℃に冷却後、1N塩酸を加え、pH 5 に調整した。析出した固体をろ取した。ろ液を濃縮後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、  
20 下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H)。

25 参考例 13

4-(2-クロロエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンを 1

(2H) - オン

参考例 1 2 で製造した化合物 (2.47 g) およびピリジン (201 mg) の塩化メチレン (60 mL) 溶液に、塩化チオニル (2.25 g) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (2.58 g) を得た。

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H)。

#### 参考例 1 4

4 - (2 - アジドエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1  
(2H) - オン

参考例 1 3 で製造した化合物 (106 mg)、トリメチルシリルアジド (86.4 mg) およびテトラブチルアンモニウムフルオライド (237 mg) のテトラヒドロフラン (2.00 mL) 溶液を 24 時間還流した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (85.0 mg) を得た。

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.62 (brs, 1H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48-2.37 (m, 4H), 1.67 (m, 4H)。

#### 参考例 1 5

4 - (2 - アミノエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1  
(2H) - オン・塩酸塩

- 参考例 1 4 で製造した化合物 (50.0m g) および 5 %パラジウム炭酸カルシウム (20.0m g) のエタノール (3.0m L) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。得られた固体 (44.0m g) のメタノール (3.0m L) 溶液に、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5m L) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をメタノールおよび酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (45.9m g) を得た。
- TLC : Rf 0.39 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.1) ;
- NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.65 (s, 1H), 8.07 (brs, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.66 (m, 4H)。

#### 参考例 1 6

- 4 - (2 -シアノエチル) - 5, 6, 7, 8 -テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン
- 参考例 1 3 で製造した化合物 (5 0 0 m g) のテトラヒドロフラン (1 2 m L) 懸濁液に、シアン化トリメチルシリル (0.94m L)、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.84 g) を加え、8 0 °C で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、冷飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。
- 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1) で精製した。得られた固体を  $t$  -ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (2 4 9 m g) を得た。
- TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;
- NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 2.94-2.72 (m, 4H), 2.60-2.26 (m, 4H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

参考例 1 7

4- (2-カルボキシエチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジ  
ン-1 (2H) -オン

参考例 1 6 で製造した化合物 (130 mg) のエタノール (3.2 mL) 懸濁  
5 液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.64 mL) を加え、90 °C で一日攪拌し  
た。反応混合物を 0 °C に冷却後、冷水に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層  
を 2 N 塩酸で中和した後、濃縮した。残渣を水で洗浄した。固体を水および  
エーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (131 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.51 (s, 1H), 12.08 (brs, 1H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56  
(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54-2.26 (m, 4H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

実施例 1 8

3- (4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロフタラジン-1  
15 -イル) フェニルスルファミン酸・ピリジン塩

実施例 1 で製造した化合物 (100 mg) の塩化メチレン (1.5 mL) およ  
びジメチルホルムアミド (1.5 mL) の懸濁液に、三酸化硫黄・ピリジン錯体  
(144 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残  
20 渣を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (160 mg)  
を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.90-8.78 (m, 2H), 8.59 (dddd, J = 7.8, 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1H),  
8.12-7.98 (m, 2H), 7.48-7.14 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.52-2.38 (m,  
2H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

25

実施例 1 9

4- (3-アミノフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

- 実施例 4 (20) で製造した化合物 (127 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (215 mg) および塩化マグネシウム・六水和物 (474 mg) を加えて、アルゴンガス雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体 (277 mg)
- 10 のアセトン (2 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (0.15 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣にメタノール (2 mL) および酢酸アンモニウム (43 mg) をくわえ、2時間還流した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=9：1：0.1→8：2：0.2) で精製した。得られた固体をメタノール、酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄後、公知の方法でメタン
- 15 スルホン酸塩にすることにより、下記物性値を有する本発明化合物 (149 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (塩化メチレン：メタノール=10：1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.68 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.69 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.366 and 2.362 (s, 3H), 2.30 (d, J=13.8 Hz, 1H)。
- 20

#### 実施例 20

- 25 4- (3-ヒドロキシフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

- 実施例 4 (4) で製造した化合物 (175 mg) の塩化メチレン (1.3 mL) 溶液に、氷冷下、三臭化ホウ素 (1.3 mL ; 1.0M in 塩化メチレン) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に三臭化ホウ素 (1.3 mL ; 1.0M in 塩化メチレン) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、濃縮した。残渣を塩化メチレンで洗浄し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をアセトニトリルで再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (73 mg) を得た。

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.47 (s, 1H), 9.67 (bs, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 3H), 4.19 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 14.1, 3.0 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H)。

#### 実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (2)

- 15 実施例 4 (4) で製造した化合物の代わりに、実施例 4 (5) および 4 (27) で製造した化合物を用いて、実施例 20 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 20 (1)

- 20 4- (4-ヒドロキシフェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.74 (brs, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.84-6.74 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)。  
25

実施例 20 (2)

4- (3-ヒドロキシフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール=9:1);

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.83 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H)。

実施例 21

- 10 N- (3- (4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロフラジ  
ン-1-イル) フェニル) エタンイミダミド・臭化水素酸塩

- 実施例 1 で製造した化合物 (60 mg) のエタノール (2.5 mL) 懸濁液に、  
2-ナフチルメチル エタンイミドチオエート (74 mg) を加え、室温で  
4 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (1.5 mL) および 2-ナフチルメ  
チル エタンイミドチオエート (222 mg) を加え、75℃で一晩攪拌し  
15 た。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=20:1→6:1) で精製し、  
下記物性値を有する本発明化合物 (84 mg) を得た。

TLC: Rf 0.24 (クロロホルム: メタノール=4:1);

- 20 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.97 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H),  
7.44-7.34 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.50 (m, 4H)。

実施例 21 (1) ~ 実施例 21 (3)

- 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 6、6 (5) および 11 (4)  
で製造した化合物を用いて、実施例 21 と同様の操作に付すことにより、以  
25 下を示す本発明化合物を得た。



実施例 2 1 (1)

N- (3- (1-オキソ-1, 2, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) フェニル) エタンイミダミド・臭化水素酸塩

5 TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.13(br, 1H), 10.60(s, 1H), 9.43(br, 1H), 8.56(br, 1H), 7.59(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 4.24(dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.63(d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.10(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96-2.82(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.29(m, 1H)。

10

実施例 2 1 (2)

N- (3- (1-オキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) フェニル) エタンイミダミド・臭化水素酸塩

15 TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.95(s, 1H), 9.30(br, 1H), 8.87(br, 1H), 8.35(br, 1H), 7.60(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 6.28(s, 1H), 3.72-3.64(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.30(brs, 3H)。

20 実施例 2 1 (3)

N- (3- (5-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-8-イル) フェニル) エタンイミダミド

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) 。

25 実施例 2 2

4- (3-メチルアミノフェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ

[4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

実施例 6 (5) で製造した化合物 (100 mg) のメタノール (1.1 mL) 懸濁液に、ナトリウムメチラートのメタノール溶液 (0.5 mL; 28% 溶液) およびパラホルムアルデヒド (32 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。

- 5 反応混合物にメタノール (1.1 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (22 mg) を加え、75℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、冷水に注いだ。この溶液を濃縮した。残渣をメタノールおよび塩化メチレンの混合溶媒で洗浄後、セライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 15:1) 10 で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (15 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム: メタノール = 8:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.80 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.66-6.46 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 5.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

15

### 実施例 23

4- (N- (2- (N'-t-ブトキシカルボニルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

- 20 参考例 11 で製造した化合物 (183 mg)、トリエチルアミン (178 mg)、N- (2-アミノエチル) カルバミン酸・t-ブチルエステル (160 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (338 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (238 mg) およびジメチルホルムアミド (3.00 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に水を加え、析出した結晶をろ取した。ろ取物を酢酸エチルで洗浄後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化
- 25

合物 (189 mg) を得た。

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

5

#### 実施例 23 (1) ~ 実施例 23 (37)

参考例 11 で製造した化合物またはその代わりに相当するカルボン酸誘導体、および N- (2-アミノエチル) カルバミン酸・t-ブチルエステルまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 23 と同様の操作に付し、  
10 さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 23 (1)

4- (N- (2- (モルホリン-4-イル) エチル) カルバモイルメチル)  
15 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.37 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.60 (brs, 1H), 11.06 (brs, 1H), 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95-3.77 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 1.64 (brs, 4H)。

20

#### 実施例 23 (2)

4- (N- (2- (N', N'-ジメチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル)  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン  
フリー体 :

25 TLC : Rf 0.60 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56 (brs, 1H), 7.94 (brt, J = 6.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.13

(td,  $J = 6.2$ ,  $6.2$  Hz, 2H), 2.43 (brs, 2H), 2.36 (brs, 2H), 2.26 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.63 (brs, 4H)。

塩酸塩：

TLC : Rf 0.69 (メタノール：塩化メチレン：飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ；

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.60 (s, 1H), 10.22 (brs, 1H), 8.39 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.41-2.98 (m, 4H), 2.24 (m, 8H), 2.48-2.36 (m, 4H), 1.64 (brs, 4H)。

### 実施例 23 (3)

- 10 4- (N- (3- (N'-tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56(s, 1H), 7.97(t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.75(m, 1H), 3.39(s, 2H), 3.02(q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.90(q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.68-1.58(m, 4H), 1.55-1.44(m, 2H), 1.36(s, 9H)。

15

### 実施例 23 (4)

- 4- (N- (2- (N'-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

- 20 TLC : Rf 0.59 (クロロホルム：メタノール：水 = 8 : 2 : 0.2) ；

NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  10.69(br, 1H), 6.88(br, 1H), 3.49(s, 2H), 3.45-3.32(m, 4H), 2.86(s, 3H), 2.60-2.48(m, 4H), 1.90-1.80(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

### 実施例 23 (5)

- 25 4- (N- (2- (ピロリジーン-1-イル) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 3 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60(s, 1H), 10.46(br, 1H), 8.39(m, 1H), 3.61-3.50(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.40(q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17(q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04-2.90(m, 2H), 2.50-2.34(m, 4H), 2.04-1.90(m, 2H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 4H)。

5

#### 実施例 23 (6)

4- (2-ヒドロキシエトキシカルボニルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 4.80(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.07(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 3.55(q, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45-2.34(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H)。

#### 実施例 23 (7)

15 4- (N- (3- (N', N'-ジメチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60(s, 1H), 10.43(br, 1H), 8.28(m, 1H), 3.42(s, 2H), 3.11(q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04-2.96(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.46-2.34(m, 4H), 1.84-1.74(m, 2H), 1.68-1.48(m, 4H)。

#### 実施例 23 (8)

25 4- (N- (3- (イミダゾール-1-イル) プロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  14.64(br, 1H), 12.60(s, 1H), 9.17(m, 1H), 8.39(m, 1H), 7.81(d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.22(t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 3.03(q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.46-2.32(m, 4H), 1.93(quin,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.68-1.46(m, 4H)。

5

### 実施例 23 (9)

4 - (1 - (N - (2 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) エチル) カルバモイル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

10 TLC : Rf 0.44 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.60 (s, 1H), 7.93 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.74 (brs, 1H), 3.66 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 15 実施例 23 (10)

4 - (N - (1 - エチルピロリジーン - 2 - イルメチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.59 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.61 (s, 1H), 10.42 (brs, 1H), 8.56 (m, 1H), 3.58-2.96 (m, 9H), 2.42-2.36 (m, 4H), 2.08-1.64 (m, 8H), 1.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

20

### 実施例 23 (11)

4 - (N - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

25 TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.57 (s, 1H), 8.00 (brt, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.46-3.18

(m, 6H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.50-2.14 (m, 6H), 1.74-1.44 (m, 6H)。

実施例 2 3 (1 2)

4 - (N - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) カルバモイルメチル)  
5 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59(s, 1H), 10.59(br, 1H), 8.25(br, 1H), 3.52-3.38(m, 4H),  
3.17-3.00(m, 4H), 2.98-2.84(m, 2H), 2.46-2.32(m, 4H), 2.00-1.75(m, 6H), 1.69-  
1.58(m, 4H)。

10

実施例 2 3 (1 3)

4 - (N - (ピリジン - 3 - イル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8  
- テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.47 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;  
15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.67 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d,  
J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H),  
2.48-2.39 (m, 4H), 1.65 (brs, 4H)。

実施例 2 3 (1 4)

20 4 - (N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイルメチル)  
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩  
TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60(s, 1H), 10.30(br, 1H), 8.44(br, 1H), 3.50-3.34(m, 2H),  
3.31(s, 2H), 3.10-2.96(br, 2H), 2.90-2.72(br, 2H), 2.48-2.32(m, 4H), 1.80-1.68(br,  
25 4H), 1.68-1.56(br, 6H), 1.50-1.40(br, 2H)。

実施例 2 3 (1 5)

4 - (N - (2 - (N', N' - ジメチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

- 5 TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60(s, 1H), 10.40(br, 1H), 8.32(br, 1H), 3.48(s, 2H), 3.42-3.12(m, 3H), 2.58(s, 6H), 2.46-2.32(m, 4H), 1.68-1.58(m, 4H), 1.12(d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10 実施例 2 3 (1 6)

4 - (N - (4 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.12(br, 1H), 6.59(br, 1H), 3.54(s, 2H), 3.23-3.15(m, 2H),  
 15 3.08-2.98(m, 2H), 2.56-2.47(m, 4H), 1.82-1.74(m, 4H), 1.56-1.46(m, 4H), 1.42(s, 9H)。

実施例 2 3 (1 7)

- 4 - (N - (ピリジン - 2 - イル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8  
 20 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1 0) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.64 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.65 (brs, 4H)。

25 実施例 2 3 (1 8)

4 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エトキシカルボニルメチル) - 5,



6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン  
フリー体:

TLC: Rf 0.51 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.66(s, 1H), 4.13(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 2.44(t, J =  
5 5.7 Hz, 2H), 2.44-2.35(m, 4H), 2.12(s, 6H), 1.72-1.58(m, 4H)。

塩酸塩:

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.70(s, 1H), 10.72(br, 1H), 4.44-4.36(m, 2H), 3.74(s, 2H),  
3.40-3.32(m, 2H), 2.75(s, 6H), 2.46-2.32(m, 4H), 1.72-1.60(m, 4H)。

10

#### 実施例 23 (19)

4-(N-(2-(ピロール-1-イル)エチル)カルバモイルメチル)-  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール: 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.57(s, 1H), 8.11(m, 1H), 6.69(d, J = 1.2 Hz, 2H), 5.96(d, J  
= 1.2 Hz, 2H), 3.92(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38(s, 2H), 3.35(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40-  
2.24(m, 4H), 1.68-1.58(m, 4H)。

#### 実施例 23 (20)

20 4-(N-(2-(イミダゾール-4-イル)エチル)カルバモイルメチル)-  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン・塩酸塩

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.56(s, 1H), 8.10(m, 1H), 7.73(br, 1H), 6.86(s, 1H), 3.39(s,  
2H), 3.34-3.23(m, 2H), 2.74-2.62(m, 2H), 2.40-2.30(m, 4H), 1.66-1.56(m, 4H)。

25

#### 実施例 23 (21)

4- (1- (N- (4- (N'-t-ブトキシカルボニルアミノ) ブチル) カルバモイル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -オン

TLC : Rf 0.38 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.59 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H), 1.42-1.28 (m, 16H)。

### 実施例 23 (22)

- 10 4- (N- (ピリジン-2-イルメチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -オン

TLC : Rf 0.85 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.75 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H),  
15 2.48-2.34 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 4H)。

### 実施例 23 (23)

4- (N- (2-プロモエチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -オン

- 20 TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.59 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 4H), 2.70-1.60 (m, 4H)。

### 実施例 23 (24)

- 25 4- (N- (3-プロモプロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -オン

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.58(s, 1H), 8.10(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.51(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40(s, 2H), 3.15(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45-2.33(m, 4H), 1.93(quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.68-1.59(m, 4H)。

5

#### 実施例 23 (25)

4 - (N - (5 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) ペンチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56(s, 1H), 7.99(t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.75(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 3.10(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45-2.33(m, 4H), 1.69-1.62(m, 4H), 1.44-1.29(m, 4H), 1.36(s, 9H), 1.28-1.18(m, 2H)。

#### 実施例 23 (26)

15 4 - (N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.57 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.65 (brs, 1H), 12.12 (brs, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.65 (brs, 4H)。

20

#### 実施例 23 (27)

4 - (N - (3 - (N', N' - ジメチルアミノ) プロピル) - N - メチルカルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.11 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.59(s, 1H), 10.92 and 10.51 (br, 1H), 3.68 and 3.66 (s, 2H),

3.43 and 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80-2.90 (m, 2H), 3.01 and 2.82 (s, 3H), 2.73 and 2.71 and 2.69 (s, 6H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 4H)。

### 実施例 23 (28)

- 5 4- (N- (2- (N', N'-ジメチルアミノ) エチル) -N-メチルカルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59(s, 1H), 10.69 and 9.93 (br, 1H), 3.75 and 3.68 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 and 2.84 (s, 3H), 2.79 and 2.77 and 2.76 (s, 6H), 2.42-2.33 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 4H)。

### 実施例 23 (29)

- 15 4- (N- (4-プロモプチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.65 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56(s, 1H), 8.02(t, J = 6.3Hz, 1H), 3.52(t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.39(s, 2H), 3.06(q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45-2.33(m, 4H), 1.82-1.73(m, 2H), 1.67-1.58(m, 4H), 1.58-1.48(m, 2H)。

20

### 実施例 23 (30)

4- (2- (N-t-ブトキシカルボニルアミノ) エトキシカルボニルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.15(t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.71(m, 2H), 3.54(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.29(t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.14(t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.56-2.47(m, 4H), 1.91-1.84(m, 4H), 1.43(s, 9H)。

実施例 2 3 (3 1)

4 - (N - (4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イ  
 ル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1  
 5 (2 H) - オン

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.73 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H),  
 2.38 (brs, 4H), 1.65 (brs, 4H)。

実施例 2 3 (3 2)

10 4 - (N - (1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ  
 ール - 2 - イル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフ  
 タラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.49 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.52 (brs, 1H), 11.03 (brs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.58 (s, 2H),  
 15 2.90 (s, 3H), 2.41 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H)。

実施例 2 3 (3 3)

4 - (2 - (N - (2 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) エチル) カ  
 ルバモイル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2  
 20 H) - オン

TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.50 (s, 1H), 7.87 (brt, 1H), 6.78 (brt, 1H), 3.12-2.84 (m,  
 4H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.56-2.26 (m, 6H), 1.76-1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

25 実施例 2 3 (3 4)

4 - (N - (2 - シアノエチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.79 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59(s, 1H), 8.39(t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.43(s, 2H), 3.32-3.23(m, 2H), 2.64(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45-2.33(m, 4H), 1.68-1.60(m, 4H)。

5

#### 実施例 23 (35)

4 - (N - (4 - (イミダゾール-1-イル) ブチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.75 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57(s 1H), 8.03(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.87(s, 1H), 3.94(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.38(s, 2H), 3.05(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.74-1.60(m, 6H), 1.31(quin, J = 6.6 Hz, 2H)。

#### 実施例 23 (36)

15 4 - (N - (2-メトキシカルボニルエチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.83 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57(s 1H), 8.13(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.38(s, 2H), 3.32-3.24(m, 2H), 2.50-2.43(m, 2H), 2.42-2.32(m, 4H), 1.68-1.60(m, 4H)。

20

#### 実施例 23 (37)

4 - (N-メチル-N-(3-クロロプロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.81 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56(s, 1H), 3.68 and 3.60(m, 2H), 3.63 and 3.31(s, 2H), 3.45 and 3.41(t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.02 and 2.81(s, 3H), 2.41-2.33(m, 4H), 2.01 and

1.90(m, 2H), 1.70-1.60(m, 4H)。

#### 実施例 2 4

- 4- (N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7,  
5 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

実施例 1 5 で製造した化合物 (222 mg) および 2-アミノエタノール  
(305 mg) の混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温ま  
で冷却後、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶をメタノー  
ルおよび酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合  
10 物 (190 mg) を得た。

TLC : Rf 0.23 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.55 (brs, 1H), 8.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.4 Hz,  
1H), 3.41 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.42 (brs, 2H), 2.36 (brs, 2H), 1.63  
(brs, 4H)。

15

#### 実施例 2 4 (1) ~ 実施例 2 4 (48)

実施例 1 5 で製造した化合物またはその代わりに相当するエステル誘導体、  
および 2-アミノエタノールの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 2  
4 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換  
20 することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 2 4 (1)

8- (N- (2-アミノエチル) カルバモイルメチル) -2, 3, 4, 6-  
テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・2 塩酸  
25 塩

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 28% アンモニア水 = 15 : 5 :

1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.32 (br-s, 1H), 8.41 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.06 (br-s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.70 (m, 2H)。

5

#### 実施例 2 4 (2)

4 - (N - (2 - メトキシエチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.53 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56 (brs, 1H), 8.11 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H)。

#### 実施例 2 4 (3)

15 4 - (N - (2 - (N', N' - ジエチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.57(s, 1H), 7.85(t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.39(s, 2H), 3.09(q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.48-2.32(m, 10H), 1.67-1.58(m, 4H), 0.91(t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。

#### 20 実施例 2 4 (4)

4 - (N - プロピルカルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56(s, 1H), 8.00 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.39(s, 2H), 2.99(q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.46-2.32(m, 4H), 1.68-1.58(m, 4H), 1.39(sextet,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 0.83(t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。



実施例 2 4 (5)

4- (N- (4-ヒドロキシブチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

5 TLC : Rf 0.68 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.54 (brs, 1H), 8.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H), 1.38 (m, 4H)。

10 実施例 2 4 (6)

4- (N- (フラン-2-イルメチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.37 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58 (brs, 1H), 8.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.62 (brs, 4H)。

実施例 2 4 (7)

4- (N- (ピペリジン-4-イルメチル) カルバモイルメチル) - 5, 6,  
20 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59 (s, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.97-2.72 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 1.76-1.26 (m, 9H)。

25 実施例 2 4 (8)

4- (N- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロフラン-2-イルメチル) カル

バモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (brs, 1H), 8.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85-3.56 (m, 3H),

5 3.42 (s, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.90-1.42 (m, 8H)。

#### 実施例 24 (9)

4 - (1 - (N - (2 - (ピペリジン-1-イル) エチル) カルバモイル) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60 (brs, 1H), 7.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 10H), 1.65-1.34 (m, 10H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 15 実施例 24 (10)

4 - (N - (2 - (ピリジン-4-イル) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.53 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 5.7 Hz,

20 1H), 7.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 4H), 1.59 (brs, 4H)。

#### 実施例 24 (11)

4 - (N - (2 - (ピリジン-2-イル) エチル) カルバモイルメチル) -

25 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.57 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 8.09 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.42 (td,  $J = 6.9, 5.4$  Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.60 (brs, 4H)。

#### 5 実施例 2 4 (1 2)

4 - (N - (2, 2 - ジメチル - 3 - (N', N' - ジメチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.61 (s, 1H), 7.89 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.95 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.05 (s, 2H), 1.63 (brs, 4H), 0.78 (s, 6H)。

#### 実施例 2 4 (1 3)

15 4 - (N - (2 - (N' - イソプロピルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.57 (br, 1H), 7.96 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.09 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 4H), 0.93 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。

#### 実施例 2 4 (1 4)

4 - (N - (2 - (N' - エチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.53 (br, 1H), 7.96 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.10 (q,  $J = 6.0$  Hz,

2H), 2.57-2.45 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 4H), 0.97(t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 (1 5)

- 5 4- (N- (3- (N'-メチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) -  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2 H) -オン  
TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.01(t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.07(q, J = 6.9 Hz, 2H),  
2.41(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.52  
10 (quin, J = 6.9 Hz, 2H)。

#### 実施例 2 4 (1 6)

- 4- (N- (2- (ピリジン-3-イル) エチル) カルバモイルメチル) -  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2 H) -オン  
15 TLC : Rf 0.47 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (brs, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.61  
(m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (m,  
4H), 1.60 (brs, 4H)。

#### 20 実施例 2 4 (1 7)

- 4- (N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルバモイルメチル) -  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2 H) -オン  
フリー体 :  
TLC : Rf 0.38 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.36 (m, 5H), 3.76 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.01 (m,  
2H), 2.56 (brs, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.97-1.61 (m, 8H)。

塩酸塩：

TLC：Rf 0.49（メタノール：塩化メチレン：飽和アンモニア水＝1：9：0.1）；

NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.58 (s, 1H), 10.63 (brs, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 4.29-2.92 (m, 9H), 2.38 (m, 4H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.62 (brs, 4H)。

#### 実施例 24 (18)

4-（N-（2-（N'-フェニルアミノ）エチル）カルバモイルメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1（2H）-オン

10 フリー体：

TLC：Rf 0.47（メタノール：塩化メチレン＝1：10）；

NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.58 (brs, 1H), 8.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 6.52 (m, 3H), 5.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.60 (brs, 4H)。

15 塩酸塩：

TLC：Rf 0.57（メタノール：塩化メチレン＝1：10）；

NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.60 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.35-7.04 (m, 5H), 3.44 (s, 2H), 3.33-3.23 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 1.62 (brs, 4H)。

#### 20 実施例 24 (19)

4-（N-（2-（1-メチルピロール-2-イル）エチル）カルバモイルメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1（2H）-オン

TLC：Rf 0.47（メタノール：塩化メチレン＝1：10）；

25 NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.57 (brs, 1H), 8.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.76 (brs, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H)。

実施例 2 4 ( 2 0 )

4 - (N - (5 - ヒドロキシペンチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

5 TLC : Rf 0.29 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (brs, 1H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.02 (td, J = 6.3, 5.4 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H), 1.41-1.22 (m, 6H)。

10 実施例 2 4 ( 2 1 )

4 - (N - (2 - (N' - ベンジルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.15 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.55 (brs, 1H), 7.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 5H),  
15 3.67 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.35 (m, 6H), 1.61 (brs, 4H)。

実施例 2 4 ( 2 2 )

4 - (N - (2 - (フラン - 2 - イルメチルチオ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

20 TLC : Rf 0.38 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (brs, 1H), 8.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.53-2.36 (m, 6H), 1.63 (brs, 4H)。

25 実施例 2 4 ( 2 3 )

4 - (N - (3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル) カルバモ

イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC: Rf 0.43 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.57 (brs, 1H), 8.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.03  
5 (m, 2H), 2.73-1.96 (m, 11H), 1.63-1.13 (m, 10H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 (2 4)

4 - (N - (3 - (N' - シクロヘキシルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

10 TLC: Rf 0.41 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.58 (brs, 1H), 8.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.08  
(m, 2H), 2.51-2.25 (m, 7H), 1.77-0.92 (m, 16H)。

#### 実施例 2 4 (2 5)

15 4 - (N - (2 - (N' - ブチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC: Rf 0.66 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.58 (brs, 1H), 7.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.11  
(m, 2H), 2.55-2.36 (m, 8H), 1.63 (brs, 4H), 1.31 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

20

#### 実施例 2 4 (2 6)

4 - (N - (2 - (N' - (2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

25 TLC: Rf 0.51 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 1 : 10 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.99 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.44 (brs, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 8H), 1.63 (brs, 4H), 1.01 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (27)

- 5 4- (N- (3- (N'-メチル-N'-フェニルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.58 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.58 (brs, 1H), 8.07 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.61 (m, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 1.62 (m, 6H)。

#### 実施例 24 (28)

- 15 4- (N- (3-ヒドロキシプロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.26 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.54 (brs, 1H), 7.99 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H), 1.58-1.49 (m, 2H)。

20

#### 実施例 24 (29)

- 4- (N- (2- (チオフェン-2-イル) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.48 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.57 (brs, 1H), 8.16 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.1, 3.3$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (m,



2H), 2.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (brs, 4H), 1.62 (brs, 4H)。

#### 実施例 2 4 (3 0)

- 4 - (N - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル) カルバモイ  
 5 ルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン  
 TLC : Rf 0.30 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58 (brs, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.07  
 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.24 (m, 12H)。

#### 10 実施例 2 4 (3 1)

4 - (N - (2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル) カルバモ  
 イルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン  
 フリー体 :

- 15 TLC : Rf 0.44 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (brs, 1H), 7.96 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H),  
 3.40 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 1.87-1.03 (m,  
 13H)。

塩酸塩 :

- 20 TLC : Rf 0.48 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 9 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58 (s, 1H), 10.21 (brs, 1H), 8.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56  
 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 4.24 (m, 2H), 3.38-2.78 (m, 8H), 2.37 (m, 4H), 1.83-1.31 (m,  
 11H)。

#### 25 実施例 2 4 (3 2)

4 - (N - (2 - (N' - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) カルバ

モイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -  
オン

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.55(br, 1H), 7.99(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.44-  
5 3.37 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.11 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59-2.52(m, 4H), 2.45-2.33(m,  
4H), 1.68-1.60(m, 4H)。

#### 実施例 2 4 (3 3)

4 - (N - (3 - メチルチオプロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7,  
10 8 - テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.60 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (brs, 1H), 8.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.11  
(m, 2H), 2.44-2.36 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (m, 6H)。

#### 15 実施例 2 4 (3 4)

4 - (N - (2 - (N' - エチル-N' - (3 - メチルフェニル) アミノ) エ  
チル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン-  
1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.63 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59 (brs, 1H), 8.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.2,  
7.2 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.33-3.18 (m, 6H),  
2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.62 (brs, 4H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 4 (3 5)

25 4 - (N - (4, 4 - ジメトキシブチル) カルバモイルメチル) - 5, 6,  
7, 8 - テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.34 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.56 (brs, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.01 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H), 1.52-1.34 (m, 4H)。

5

#### 実施例 2 4 (3 6)

4 - (N - (3 - (N', N' - ジエチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.57 (s, 1H), 7.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.05 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.44-2.29 (m, 10H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.49 (quin, J = 5.7 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 4 (3 7)

15 4 - (N - (3 - (N' - イソプロピルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.18 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.52 (br, 1H), 8.00 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.08 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 6H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.49 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

20

#### 実施例 2 4 (3 8)

4 - (N - (2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

25 TLC : Rf 0.41 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.57 (brs, 1H), 8.01 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 4.8 Hz,

1H), 3.89-3.71 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.63 (brs, 4H)。

#### 実施例 24 (39)

- 5 4 - (N - (3 - (N' - プロピルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン  
TLC : Rf 0.14 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60(br, 1H), 8.00(m, 1H), 3.38(s, 2H), 3.08(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.47-2.34(m, 8H), 1.70-1.60(m, 4H), 1.50(quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38(sex, J = 6.6 Hz, 2H), 0.83(t, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 24 (40)

- 4 - (N - (2 - (N' - プロピルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン  
15 TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.59(br, 1H), 7.96(m, 1H), 3.40(s, 2H), 3.11(q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57-2.47(m, 2H), 2.45-2.33(m, 6H), 1.70-1.60(m, 4H), 1.37(sex, J = 7.2 Hz, 2H), 0.84(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 20 実施例 24 (41)

- 4 - (N - (2 - (4 - メトキシフェニル) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン  
TLC : Rf 0.47 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.56 (brs, 1H), 8.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.60 (brs, 4H)。

実施例 2 4 (4 2)

4 - (N - (2 - (4 - アミノフェニル) エチル) カルバモイルメチル) -  
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.39 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.58 (brs, 1H), 10.38 (brs, 3H), 8.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H),  
7.31 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.29 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35  
(brs, 4H), 1.61 (brs, 4H)。

10 実施例 2 4 (4 3)

8 - (N - (2 - (N' - フェニルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) -  
2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジーン - 5 (1 H)  
- オン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.27 (brs, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 2H),  
7.10-6.00 (m, 7H), 3.46 (s, 2H), 3.24 (m, 6H), 2.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H)。

実施例 2 4 (4 4)

8 - (N - (2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル) カルバモ  
20 イルメチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダ  
ジーン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.36 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 10 :  
0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.87 (s, 1H), 9.20 (brs, 1H), 8.05 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48  
25 (m, 5H), 6.38 (brs, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.33-3.06 (m, 8H), 2.83 (m, 2H), 2.33 (m, 2H),  
2.30 (s, 3H), 1.87-1.22 (m, 9H)。

実施例 2 4 (4 5)

- 8 - (N - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル) カルバモイルメチル)  
- 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
5 H) - オン

TLC : Rf 0.31 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.85 (s, 1H), 8.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.17 (brs, 2H), 3.06 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28 (m, 8H), 1.69 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。

10

実施例 2 4 (4 6)

- 8 - (N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイルメチル)  
- 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
H) - オン・メタンスルホン酸塩

- 15 TLC : Rf 0.14 (メタノール : 塩化メチレン : 酢酸 = 1 : 4 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.91 (s, 1H), 8.94 (brs, 1H), 8.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 3.50-3.38 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98-1.33 (m, 8H)。

20 実施例 2 4 (4 7)

- 8 - (N - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル) カルバモイルメチル)  
- 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
H) - オン

TLC : Rf 0.29 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.85 (s, 1H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.30 (m, 8H), 1.70 (m, 2H)。

実施例 2 4 ( 4 8 )

8 - (N - (3 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) カルバ  
モイルメチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリ

5 ダジシン - 5 (1 H) - オン

TLC : Rf 0.35 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.84 (s, 1H), 8.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.4 Hz,  
1H), 6.38 (s, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (brs, 2H), 2.98 (td, J = 6.6, 5.4 Hz, 2H), 2.90  
(td, J = 6.6, 5.4 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.36 (s,

10 9H)。

実施例 2 5

4 - (3 - (N - (5 - クロロペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6,  
7, 8 - テトラヒドロフタラジシン - 1 (2 H) - オン

15 実施例 1 で製造した化合物 (2 4 1 m g) および炭酸カリウム (89.8 m g)  
のテトラヒドロフラン (3.00 m L) および水 (1.00 m L) の混合溶液に、氷冷  
下、5 - クロロペンタノイルクロライド (1 7 1 m g) を滴下し、3 0 分間  
攪拌した。反応混合物に、さらに炭酸カリウム (45.0 m g) および 5 - クロロ  
ペンタノイルクロライド (85.5 m g) を加え、3 0 分間攪拌した。反応混合物  
20 に 1 N 塩酸を加え、p H 2 に調整した後、水を加え、析出した結晶をろ取し  
た。ろ取物を水およびヘキサンで順次洗浄した後、減圧下乾燥し、下記物性  
値を有する本発明化合物 (3 4 7 m g) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz,  
1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56-

25 2.32 (m, 6H), 1.75-1.59 (m, 8H)。

実施例 25 (1) ~ 実施例 25 (13)

実施例 1 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 5-クロロペンタノイルクロライドの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 25 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

実施例 25 (1)

4-(3-(N-(5-ブロモペンタノイル) アミノ) フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 1.86-1.59 (m, 8H)。

実施例 25 (2)

15 4-(3-(N-(4-クロロブタノイル) アミノ) フェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.47-8.28 (br, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 13.5, 10.5 Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32-2.16 (m, 3H)。

25 実施例 25 (3)

4-(3-(N-アセチルアミノ) フェニル)-6, 7, 9, 9a-テトラ



ヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2 H) -オン

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.52 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 3H)。

#### 実施例 25 (4)

10 4- (3- (N-アセチルアミノ) フェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2 H) -オン

TLC : Rf 0.51 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.88 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)。

#### 実施例 25 (5)

4- (3- (N-アセチルアミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2 H) -オン

20 TLC : Rf 0.45 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.87 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.64 (m, 4H)。

#### 25 実施例 25 (6)

4- (3- (N- (4-クロロブタノイル) アミノ) フェニル) -6, 7-

ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1  
(2H) -オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.89(s, 1H), 10.12(s, 1H), 7.71(t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62(m, 1H), 7.38(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10(dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 3.70(t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.64-3.58(m, 2H), 3.18-3.13(m, 2H), 2.35(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.03(quin, J = 6.9 Hz, 2H)。

#### 実施例 25 (7)

4 - (3 - (N - (2 - クロロアセチル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7,  
8 - テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 20) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.90 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。

15

#### 実施例 25 (8)

4 - (3 - (N - (3 - プロモプロパノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6,  
7, 8 - テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 20) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.88 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

#### 実施例 25 (9)

25 8 - (3 - (N - アセチルアミノ) フェニル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン

フリー体：

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.11 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 1H),  
7.37 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.39 (t,  
5 J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 2H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.31 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H),  
7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.33 (s,  
10 3H), 2.04 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

#### 実施例 25 (10)

4 - (3 - (N - メシルアミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒド  
ロフタラジン - 1 (2H) - オン

15 TLC : Rf 0.56 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.89 (s, 1H), 9.86 (brs, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d,  
J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.48-2.34 (m,  
4H), 1.69 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)。

#### 20 実施例 25 (11)

8 - (3 - (N - (4 - クロロブタノイル) アミノ) フェニル) - 2, 3,  
4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン - 5 (1H) - オン

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.11 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38  
25 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22-  
3.04 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 4H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H)。

実施例 25 (12)

4- (2- (N- (2-ブロモアセチル) アミノ) エチル) -5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

5 TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (s, 1H), 8.33 (brt, J = 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.44-  
3.26 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54-2.28 (m, 4H), 1.78-1.52 (m, 4H)。

実施例 25 (13)

10 4- (2- (N- (3-プロモプロパノイル) アミノ) エチル) -5, 6,  
7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン  
TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.55 (brs, 1H), 8.07 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz,  
2H), 3.44-3.24 (m, 2H), 2.72-2.28 (m, 8H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

15

実施例 26

4- (3- (N- (5- (N'-メチル-N'-t-ブトキシカルボニルアミ  
ノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフ  
タラジン-1 (2H) -オン

20 実施例 1 で製造した化合物 (277 mg)、トリエチルアミン (223 m  
g)、5- (N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ) ペンタン酸  
(277 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボ  
ジイミド・塩酸塩 (230 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1  
84 mg) およびジメチルホルムアミド (3.00 mL) の混合物を室温で 18 時  
25 間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し  
た。抽出液を 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (298 mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.48-2.30 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.36 (s, 9H)。

#### 実施例 26 (1) ~ 実施例 26 (19)

- 10 実施例 1 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および (N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) ペンタン酸またはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 26 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

15

#### 実施例 26 (1)

4- (3- (N- (5- (N'-メチル-N'-ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

- 20 TLC : Rf 0.29 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.28-2.33 (m, 11H), 1.69-1.51 (m, 8H)。

#### 25 実施例 26 (2)

4- (3- (N- (4-クロロブタノイル) アミノ) フェニル) -5, 6,

7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.48 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 20) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.88 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46-

5 1.59 (m, 12H)。

#### 実施例 26 (3)

4 - (3 - (N - (5 - (N', N' -ジメチルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -

10 オン・メタンスルホン酸塩

TLC: Rf 0.30 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.66-2.50 (m, 6H), 1.81 (m, 8H)。

15

#### 実施例 26 (4)

4 - (3 - (N - (5 - (N' -ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

20 TLC: Rf 0.79 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.88 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.48-2.28 (m, 6H), 1.69-1.42 (m, 8H)。

#### 25 実施例 26 (5)

4 - (3 - (N - (2 - (2-クロロエトキシ) アセチル) アミノ) フェニ

ル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.41 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.89 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.81 (s, 4H),

5 2.48-2.34 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 4H)。

#### 実施例 26 (6)

4 - (3 - (N - (5 - (N' - メチル - N' - ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 7, 8, 9, 9a-テトラヒド

10 ロー 2H-ピリド [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (6H) - オン

TLC : Rf 0.28 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.34 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.25-1.42 (m,

15 19H)。

#### 実施例 26 (7)

4 - (3 - (5 - (N' - メチル - N' - ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノフェニル) - 6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1,

20 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.24 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.53 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.67 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.06 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (brd, J = 13.8 Hz, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.88-2.65 (m, 5H),

25 2.33 (m, 3H), 1.52 (m, 4H)。

実施例 26 (8)

4- (3- (N- (5- (N'-メチル-N'-ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [d] ピリダジンを1-オン

5 TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 10.58 (br-s, 1H), 8.21 (br-s, 1H), 7.69 (br-s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.42-3.28 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 5H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 8H)。

10 実施例 26 (9)

4- (3- (N- (4- (N'-メチル-N'-t-ブトキシカルボニルアミノ) ブタノイル) アミノ) フェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジンを1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) 。

15

実施例 26 (10)

4- (3- (N- (6- (N'-メチル-N'-t-ブトキシカルボニルアミノ) ヘキサノイル) アミノ) フェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジンを1 (2H)

20 -オン

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) 。

実施例 26 (11)

4- (3- (N- (5- (N'- (3-メチル-2-ブテニル) -N'-t-ブトキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンを1 (2H) -オン

25



TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.87 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 4H), 1.78-1.30 (m, 8H), 1.64 (s, 3H),  
5 1.60 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

#### 実施例 2 6 (1 2)

4 - (3 - (N - (5 - (N' - メチル - N' - ベンジルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ [1, 4] チ  
10 アジノ [4, 3 - d] [1, 2, 4] トリアジン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.74(s, 1H), 7.57(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.20(m, 5H), 7.14(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.73-3.68(m, 2H), 3.38-3.28(m, 2H), 3.16-3.10(m, 2H), 2.91(brs, 3H), 2.44-2.25(m, 2H), 1.78-  
15 1.50(m, 4H)。

#### 実施例 2 6 (1 3)

4 - (3 - (N - (2 - (N', N' - ジメチルアミノ) アセチル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・  
20 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.92 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.60-2.24 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 4H)。

25

#### 実施例 2 6 (1 4)

4 - (3 - (N - (1 - t - ブトキシカルボニルアゼチジン - 3 - イルカル  
ボニル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン -  
1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H),  
7.37 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.08-3.84 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 2.54-  
2.28 (m, 4H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)。

#### 実施例 26 (15)

- 10 4 - (3 - (N - (1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - イルカル  
ボニル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン -  
1 (2H) - オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz,  
1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.38-2.34 (m,

- 15 8H), 1.98-1.60 (m, 6H), 1.38 (s, 9H x 1/3), 1.26 (s, 9H x 2/3)。

#### 実施例 26 (16)

4 - (2 - (N - (2 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) アセチル)  
アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H)

- 20 - オン

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.54 (s, 1H), 7.82 (brt, 1H), 6.91 (brt, 1H), 3.47 (d, J = 6.3  
Hz, 2H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.30 (m, 4H), 1.76-1.54 (m,  
4H), 1.36 (s, 9H)。

- 25

#### 実施例 26 (17)

4 - (2 - (N - (3 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノイル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.54 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (brt, 1H), 3.42-3.18 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.68-2.28 (m, 6H), 2.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

#### 実施例 26 (18)

- 10 4 - (2 - (N - (2 - (N', N' - ジメチルアミノ) アセチル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.54 (brs, 1H), 7.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.44-3.24 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54-2.26 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 1.76-1.52 (m, 4H)。

#### 実施例 26 (19)

- 20 4 - (2 - (N - (4 - (N' - t - ブトキシカルボニルアミノ) ブタノイル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.53 (s, 1H), 7.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.28 (m, 4H), 2.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.46 (m, 6H), 1.36 (s, 9H)。

#### 実施例 27

4- (2- (N-ベンジルアミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

- 参考例 13 で製造した化合物 (40 mg)、ヨウ化ナトリウム (8.4 mg) およびベンジルアミン (0.21 mL) を室温で 10 時間攪拌した。反応混合物に
- 5 塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (18 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.46 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H), 3.69 (s, 2H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.63 (brs, 4H)。

#### 実施例 27 (1) ~ 実施例 27 (80)

- 参考例 13 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および
- 15 ベンジルアミンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 27 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 27 (1)

- 20 4- (2- (モルホリン-4-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

フリー体：

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム：メタノール：酢酸=90：10：1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.74-3.66 (m, 4H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H),
- 25 2.64-2.48 (m, 8H), 1.88-1.72 (m, 4H)。

塩酸塩：

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.68 (s, 1H), 10.85 (brs, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.53-2.33 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 4H)。

5

実施例 27 (2)

4- (2- (ピロリジン-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.78-3.66 (m, 2H), 3.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 3.06 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.26-1.96 (m, 4H), 1.90-1.72 (m, 4H)。

実施例 27 (3)

15 4- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.68 (s, 1H), 11.80 (brs, 2H), 4.00-3.20 (m, 10H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 4H)。

20 実施例 27 (4)

4- (2- (ピペリジン-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 10.45 (brs, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 4H), 1.84-1.56 (m, 9H), 1.46-1.26 (m, 1H)。

実施例 27 (5)

4- (2- (N-シクロヘキシルアミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.65 (s, 1H), 8.85 (brs, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 7H), 1.40-1.00 (m, 5H)。

10 実施例 27 (6)

4- (2- (アゼパン-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 3.46-3.28 (m, 4H), 3.20-3.06 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 12H)。

実施例 27 (7)

4- (2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

20 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.51 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 6H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 6H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

実施例 27 (8)

25 4- (2- (チオモルホリン-4-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.67 (s, 1H), 10.90 (brs, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H)。

5

実施例 27 (9)

4- (2- (N- (2-プロピニル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 9.70-9.45 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.70 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48-2.32 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 4H)。

実施例 27 (10)

15 4- (2- (4-エチルピペラジーン-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.84-2.76 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.67-2.47 (m, 12H), 2.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20

実施例 27 (11)

4- (2- (N-シクロヘキシルメチルアミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 8.86 (brs, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.58-2.30 (m, 4H), 1.88-1.50 (m, 10H), 1.32-0.82 (m,

5H)。

実施例 27 (12)

4 - (2 - (アゾカン-1-イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒド  
5 ロフタラジン-1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58-3.30 (m, 4H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.12-1.60 (m, 14H)。

10 実施例 27 (13)

4 - (2 - (4 - メチル-1, 4 - ジアゼパン-1-イル) エチル) - 5,  
6, 7, 8 - テトラヒドロフトラジン-1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : 飽和アンモニア水 = 5 : 1 : 0.1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.26 (m, 4H), 3.08-3.01 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 4H)。

実施例 27 (14)

4 - (2 - (N - (2 - (N' - t-ブトキシカルボニルアミノ) エチル) ア  
ミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフトラジン-1 (2H) -  
20 オン

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.52 (brs, 1H), 6.73 (brt, 1H), 3.34 (br, 1H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.54 (m, 4H), 2.54-2.28 (m, 4H), 1.76-1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

25

実施例 27 (15)



4- (2- (4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) -5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.83

5 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.90-2.70 (m, 8H), 2.62 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.80 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (16)

4- (2- (4- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)  
10 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.61 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.78 (m, 4H)。

15

#### 実施例 27 (17)

4- (2- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エチル) -5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.36-7.22 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 2.84-2.64 (m, 4H), 2.64-2.45 (m, 12H), 1.86-1.72 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (18)

4- (2- (N- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ) エチル) -  
25 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (19)

- 5 4- (2- (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

フリー体 :

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.28 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 2.83-2.65 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.73 (m, 4H)。

メタンスルホン酸塩 :

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.69 (s, 1H), 9.42 (m, 1H), 7.49 (m, 5H), 4.48 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.68 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (20)

4- (2- (N- (2-フェニルエチル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

- 20 TLC : Rf 0.41 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37 (m, 5H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (21)

- 25 4- (2- (N- (4-トリフルオロメトキシベンジル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H),  
2.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。

5 実施例 27 (22)

4 - (2 - (4 - (ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル)  
- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.08 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (dd,  
J = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.68 (t, J = 5.1 Hz,  
4H), 2.62 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.79 (m, 4H)。

実施例 27 (23)

15 4 - (2 - (N - (2 - (N'-フェニルアミノ) エチル) アミノ) エチル)  
- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.18-7.08 (m, 2H), 6.74-6.64 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.22  
(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.78 (m, 4H)。

20 実施例 27 (24)

4 - (2 - (4 - アセチルピペラジン-1-イル) エチル) - 5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.62-3.52 (m, 4H), 2.85-2.70 (m, 4H), 2.64-2.48 (m, 8H), 2.09  
(s, 3H), 1.79 (m, 4H)。

実施例 27 (25)

4-(2-(N-(ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.45 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 9) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.49 (brs, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.62 (brs, 4H)。

実施例 27 (26)

- 10 4-(2-(N-エチル-N-ベンジルアミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.30-7.20 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

実施例 27 (27)

4-(2-(N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.17 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.43-7.23 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.86-1.60 (m, 6H)。

実施例 27 (28)

- 25 4-(2-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-ベンジルアミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.19 (m, 5H), 3.65 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.78-2.67 (m, 6H), 2.43 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.64 (m, 4H)。

5 実施例 27 (29)

4 - (2 - (4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.30-2.70 (m, 13H), 2.59 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 6H), 1.44-1.20 (m, 4H)。

実施例 27 (30)

4 - (2 - (N - (4 - フルオロベンジル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

15 フリー体 :

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.41 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.78 (m, 4H)。

塩酸塩 :

20 TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.68 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 4H), 1.67 (m, 4H)。

実施例 27 (31)

25 4 - (2 - (N - (4 - メトキシベンジル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.39 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 4 : 1 : 0.3) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H),  
 3.81 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.78 (m,  
 4H)。

5

#### 実施例 27 (32)

4 - (2 - (N - (1 - フェニルエチル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7,  
 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (m, 5H), 4.48 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.92 (t, J  
 = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 27 (33)

4 - (2 - (N - (3 - フルオロベンジル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7,

15 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48-7.06 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (t,  
 J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。

#### 20 実施例 27 (34)

4 - (2 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5,  
 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48-7.40 (m, 4H), 7.32-7.13 (m, 6H), 4.25 (s, 1H), 3.16 (t, J =  
 25 5.1 Hz, 2H), 2.81-2.40 (m, 14H), 1.78 (m, 4H)。

実施例 27 (35)

4- (2- (N- (3-メトキシベンジル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。

実施例 27 (36)

- 10 8- (2- (ピペリジン-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.94 (s, 1H), 9.31 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 3.60-3.10 (m, 6H), 3.06-2.74 (m, 4H), 2.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94-1.50 (m, 7H), 1.38 (m, 1H)。

15

実施例 27 (37)

4- (2- (N- (2-フェノキシエチル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.62 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 4 : 1 : 0.2) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.26 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 6.98-6.88 (m, 3H), 4.11 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 1.78 (m, 4H)。

実施例 27 (38)

- 25 4- (2- (4-ベンジルオキシカルボニル-1, 4-ジアゼパネ-1-イル) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オ

ン

フリー体：

TLC：Rf 0.67 (塩化メチレン：メタノール：飽和アンモニア水 = 4 : 1 : 0.3)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)： $\delta$  7.34 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 8H),

5 2.60 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 6H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC：Rf 0.64 (塩化メチレン：メタノール = 9 : 1)；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)： $\delta$  12.7 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H),

3.89 (m, 1H), 3.72-3.40 (m, 7H), 3.35-3.16 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65-

10 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。

実施例 27 (39)

4 - (2 - (4 - シクロペンチルピペラジーン - 1 - イル) エチル) - 5, 6,

7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・2 塩酸塩

15 TLC：Rf 0.14 (塩化メチレン：メタノール = 9 : 1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)： $\delta$  4.00-3.40 (m, 11H), 3.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62-2.50 (m, 4H),

2.22-2.15 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 10H)。

実施例 27 (40)

20 4 - (2 - (4 - ブチルピペラジーン - 1 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8

- テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・2 塩酸塩

TLC：Rf 0.16 (塩化メチレン：メタノール = 9 : 1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)： $\delta$  4.10-3.45 (m, 8H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.16

(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.45 (m, 2H),

25 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。



実施例 27 (41)

8 - (2 - (4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1H) - オン・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.17 (s, 1H), 11.85 (brs, 1H), 5.09 (br, 3H), 3.98-3.08 (m, 11H), 2.96 (m, 2H), 2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.94-0.98 (m, 12H)。

実施例 27 (42)

10 4 - (2 - (N - (4 - クロロベンジル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.66 (s, 1H), 9.39 (brs, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (m, 15 4H), 1.66 (m, 4H)。

実施例 27 (43)

4 - (2 - (4 - ヘキシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・2 塩酸塩

20 TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.04-3.45 (m, 8H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.39 (m, 6H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 27 (44)

4 - (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6,

7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.12-3.58 (m, 11H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

5

#### 実施例 27 (45)

4- (2- (N- (2-フルオロベンジル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.61-7.50 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (46)

4- (2- (N- (3-メトキシプロピル) アミノ) エチル) -5, 6, 7,

15 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 4H)。

20

#### 実施例 27 (47)

8- (2- (N- (4-フルオロベンジル) アミノ) エチル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・2塩酸塩

25 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.41 (brs, 1H), 9.60 (brs, 2H), 7.65 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H),

7.27 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2H), 6.00 (brs, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.34-3.06 (m, 4H), 2.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.71 (m, 2H)。

実施例 27 (48)

- 5 4- (2- (N- (フラン-2-イルメチル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩  
 TLC : Rf 0.32 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 9.33 (brs, 2H), 7.78 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 3.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.66 (m, 4H)。
- 10

実施例 27 (49)

- 4- (2- (N- (4-メチルベンジル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩  
 15 TLC : Rf 0.16 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.66 (s, 1H), 9.23 (brs, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (m, 4H)。

20 実施例 27 (50)

- 4- (2- (N- (2-メトキシベンジル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩  
 TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50-7.42 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.78 (m, 4H)。
- 25

実施例 27 (51)

4- (2- (N- (3-メチルチオプロピル) アミノ) エチル) -5, 6,  
7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.069 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H)。

実施例 27 (52)

- 10 4- (2- (N- (ピリジン-4-イルメチル) アミノ) エチル) -5, 6,  
7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H),  
3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60-2.45 (m, 4H), 1.88-1.72 (m,  
15 4H)。

実施例 27 (53)

8- (2- (4-エチルピペラジン-1-イル) エチル) -2, 3, 4, 6  
-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・3塩

- 20 酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.24 (s, 1H), 11.73 (brs, 1H), 5.59 (br, 3H), 4.00-3.06 (m,  
14H), 2.97 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.26 (t, J = 6.9  
Hz, 3H)。

- 25

実施例 27 (54)

4- (2- (4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)  
 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・2塩酸塩  
 TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.10-7.00 (m, 4H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H),  
 5 3.42-3.30 (m, 4H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.82 (m, 4H)。

#### 実施例 27 (55)

4- (2- (4- (ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) エチル)  
 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・3塩酸塩  
 10 TLC : Rf 0.14 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.50 (m, 2H),  
 3.95-3.30 (m, 6H), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (m, 2H),  
 2.53 (m, 2H), 1.81 (m, 4H)。

#### 15 実施例 27 (56)

8- (2- (4-シクロペンチルピペラジン-1-イル) エチル) -2, 3,  
 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・  
 3塩酸塩  
 TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.23 (s, 1H), 12.22 (brs, 1H), 4.66 (br, 3H), 4.00-3.30 (m,  
 11H), 3.23 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.92-1.40  
 (m, 8H)。

#### 実施例 27 (57)

25 8- (2- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) エチル) -2, 3,  
 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・

## 3 塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.18 (s, 1H), 11.86 (brs, 1H), 4.55 (br, 3H), 3.98-3.30 (m, 11H), 3.22 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

5

実施例 27 (58)

4 - (2 - (N - (チオフェン-2-イルメチル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) - オン・塩酸塩

10 TLC : Rf 0.32 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.65 (s, 1H), 9.59 (brs, 2H), 7.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.66 (m, 4H)。

15 実施例 27 (59)

4 - (2 - (4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) - オン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.72 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.15-6.90 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.05 (m, 8H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.80 (m, 4H)。

実施例 27 (60)

4 - (2 - (N-メチル-N - (2 - (N', N' -ジメチルアミノ) エチル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H)

25 - オン

TLC : Rf 0.13 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 4 : 1 : 0.5) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  3.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.61 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.80 (m, 4H)。

実施例 27 (61)

- 5 4 - (2 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・2 塩酸塩  
TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.20 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.66-6.52 (m, 3H), 3.90-3.08 (m, 8H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (m, 2H),  
10 2.54 (m, 2H), 1.81 (m, 4H)。

実施例 27 (62)

- 4 - (2 - (4 - ((2 E) - 3 - フェニル - 2 - プロペニル) ピペラジン  
- 1 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2  
15 H) - オン・2 塩酸塩  
TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.52 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 6.96 (d, J = 16.2 Hz, 1H),  
6.36 (dt, J = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90-3.45 (m, 10H), 3.13 (t,  
J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.79 (m, 4H)。

20

実施例 27 (63)

- 4 - (2 - (4 - (1 - メチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル) エチル)  
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・2 塩酸塩  
TLC: R<sub>f</sub> 0.13 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.15-3.40 (m, 11H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.53  
(m, 2H), 2.02-1.58 (m, 6H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 27 (64)

4 - (2 - (4 - (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン・

## 5 塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.73 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 2H), 3.90-3.25 (m, 6H), 3.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.80 (m, 4H)。

10

実施例 27 (65)

4 - (2 - (N - (3-クロロベンジル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)。

実施例 27 (66)

8 - (2 - (N-ベンジルアミノ) エチル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒド

20 ロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.45 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H)。

25 実施例 27 (67)

8 - (2 - (N - (2 - (N'-フェニルアミノ) エチル) アミノ) エチル)



— 2, 3, 4, 6—テトラヒドロピリド [2, 3—d] ピリダジーン— 5 (1 H) —オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.15 (m, 2H), 6.69 (m, 3H), 3.50 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H)。

#### 実施例 27 (68)

8— (2— (4—ヘキシルピペラジーン— 1—イル) エチル) — 2, 3, 4, 6—テトラヒドロピリド [2, 3—d] ピリダジーン— 5 (1 H) —オン・3  
10 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.10-3.55 (m, 10H), 3.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.39 (m, 6H), 0.93 (m, 3H)。

15

#### 実施例 27 (69)

4— (2— (N— (2, 4—ジフルオロベンジル) アミノ) エチル) — 5, 6, 7, 8—テトラヒドロフタラジーン— 1 (2 H) —オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) 。

20

#### 実施例 27 (70)

4— (2— (4— (2—メチルプロピル) ピペラジーン— 1—イル) エチル) — 5, 6, 7, 8—テトラヒドロフタラジーン— 1 (2 H) —オン・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.05-3.50 (m, 8H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.24-3.15 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 27 (71)

- 8 - (2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル)  
- 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
5 H) - オン・3 塩酸塩

TLC : Rf 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.12-7.00 (m, 4H), 3.85-3.70 (m, 6H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H),  
3.50-3.18 (m, 6H), 2.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H)。

10 実施例 27 (72)

- 8 - (2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル)  
- 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.12 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m,  
4H), 3.35 (m, 2H), 3.05-2.78 (m, 8H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.86 (m,  
2H)。

実施例 27 (73)

- 20 8 - (2 - (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル)  
- 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.65 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.0 (s, 1H), 9.53 (brs, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d,  
J = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.30-  
3.18 (m, 4H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

実施例 27 (74)

- 4- (2- (N-メチル-N- (3- (N', N'-ジメチルアミノ) プロピル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2 H) -オン

TLC: Rf 0.10 (塩化メチレン: メタノール: 飽和アンモニア水 = 4 : 1 : 0.5%) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.77 (m, 4H), 2.64-2.45 (m, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.85-1.65 (m, 6H)。

10 実施例 27 (75)

4- (2- (N- (2- (N', N'-ジエチルアミノ) エチル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2 H) -オン

TLC: Rf 0.13 (塩化メチレン: メタノール: 飽和アンモニア水 = 4 : 1 : 0.5%) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.38 (t, J = 6.6 H, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 6H), 2.62-2.48 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 H, 6H)。

実施例 27 (76)

8- (2- (モルホリン-4-イル) エチル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1 H) -オン

- 20 フリー体 :

TLC : Rf 0.60 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。

メタンスルホン酸塩 :

- 25 TLC : Rf 0.52 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.96 (s, 1H), 9.65 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.01 (m, 2H),

3.65 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (m, 2H)。

#### 実施例 27 (77)

- 5 8 - (2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩  
 TLC : Rf 0.41 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.85 (s, 1H), 10.28 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.32-2.78 (m, 10 16H), 2.42-2.20 (m, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

#### 実施例 27 (78)

- 4 - (2 - (4 - シクロヘキシルメチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・2 塩酸塩  
 15 TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.10-3.50 (m, 8H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.65-2.48 (m, 4H), 1.98-1.65 (m, 12H), 1.48-1.00 (m, 3H)。

#### 実施例 27 (79)

- 20 8 - (2 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン・3 塩酸塩  
 TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.15-3.60 (m, 8H), 3.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H), 25 1.80 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 27 (80)

4- (5- (モルホリン-4-イル) ペンチル) -5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン

5 TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.48(s, 1H), 3.54(t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.54-2.43(m, 4H),  
2.40-2.28(m, 6H), 2.22(t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.74-1.60(m, 4H), 1.64-1.48(m, 2H), 1.50-  
1.37(m, 2H), 1.40-1.26(m, 2H)。

10 実施例 28

4- (3- (N- (5- (モルホリン-4-イル) ペンタノイル) アミノ)  
フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・  
メタンスルホン酸塩

実施例 25 (1) で製造した化合物 (115 mg) およびモルホリン (0.5  
15 mL) の混合物を 3 時間還流した。反応混合物を濃縮した。残渣に水を加え  
て、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および  
飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣  
をイソプロパノールおよびヘキサンの混合溶媒で再結晶した。得られた固体  
(56.2 mg) およびメタンスルホン酸 (13.2 mg) のメタノール (3.0 mL) 溶  
20 液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する本発  
明化合物 (67.9 mg) を得た。

TLC : Rf 0.41 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.42 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H),  
7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96 (m,  
25 2H), 3.61 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.43-2.30 (m, 12H), 2.29 (s, 3H), 1.63 (m, 8H)。

実施例 28 (1) ~ 実施例 28 (42)

- 実施例 25 (1) で製造した化合物またはその代わりに実施例 23 (23)、  
 23 (24)、23 (29)、23 (37)、25、25 (2)、25 (6)  
 ~ 25 (8)、25 (11) ~ 25 (13)、26 (2) および 26 (5)、  
 5 およびモルホリンまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 28  
 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換す  
 ることにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 28 (1)

- 10 4- (3- (N- (4- (モルホリン-4-イル) ブタノイル) アミノ) フ  
 ェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・  
 メタンスルホン酸塩  
 TLC : Rf 0.22 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.54 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H),  
 15 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (m,  
 2H), 3.63 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.43-2.32 (m, 12H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.64  
 (m, 4H)。

実施例 28 (2)

- 20 4- (3- (N- (5- (4-メトキシピペリジン-1-イル) ペンタノイ  
 ル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2  
 H) -オン・メタンスルホン酸塩  
 TLC : Rf 0.29 (メタノール : 塩化メチレン = 2 : 3) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.89 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H),  
 25 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.52-2.33  
 (m, 13H), 3.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15-1.46 (m, 12H)。

実施例 28 (3)

4- (3- (N- (2- (2- (モルホリン-4-イル) エトキシ) アセチル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2  
5 H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.50 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.91 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H),  
7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (s,  
2H), 4.05-3.40 (m, 10H), 3.16 (m, 2H), 2.56-2.33 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.59 (m,  
10 4H)。

実施例 28 (4)

4- (3- (N- (4- (モルホリン-4-イル) ブタノイル) アミノ) フェニル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-  
15 d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.53 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.59 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H),  
7.58-7.55 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28-4.18 (m,  
1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.68-3.42 (m, 5H), 3.17-3.00 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 2H),  
20 2.74-2.64 (m, 1H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33-2.26 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H)。

実施例 28 (5)

4- (3- (N- (5- (N' - (2-プロピニル) アミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H)  
25 -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.30 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.93 (brs, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.65 (m, 8H)。

5

#### 実施例 28 (6)

4 - (3 - (N - (5 - (N' - (2 - メチル - 2 - プロペニル) アミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

- 10 TLC : Rf 0.36 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 9 : 0.1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.88 (brs, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.54 (brs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.51 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 9H), 1.77 (s, 3H), 1.69-1.59 (m, 8H)。

15

#### 実施例 28 (7)

4 - (3 - (N - (5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

- 20 TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.43 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.22-2.98 (m, 4H), 2.60-2.18 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 1.82-1.50 (m, 8H)。

25

#### 実施例 28 (8)



4- (3- (N- (5- (N'-シクロプロピルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.56 (brs, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.56-2.20 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.46 (m, 8H), 0.84-0.64 (m, 4H)。

#### 実施例 28 (9)

10 4- (3- (N- (4- (モルホリン-4-イル) ブタノイル) アミノ) フェニル) - 6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジーン-1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.89(s, 1H), 10.16(s, 1H), 9.52(br, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 4.02-3.94(m, 2H), 3.69-3.58(m, 4H), 3.50-3.42(m, 2H), 3.20-3.01(m, 6H), 2.48-2.42(m, 2H), 2.02-1.92(m, 2H)。

#### 実施例 28 (10)

20 4- (3- (N- (2- (2- (ピペリジン-1-イル) エトキシ) アセチル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.89 (s, 1H), 10.19 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 6H), 1.82-1.59 (m, 10H)。

実施例 28 (11)

4- (3- (N- (2- (2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ) アセチル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2  
5 H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.55 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 9 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.66 (brs, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H),  
7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (s,  
2H), 3.82-3.55 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 4H), 1.99-1.59

10 (m, 8H)。

実施例 28 (12)

4- (3- (N- (5- (3-メトキシピペリジン-1-イル) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2  
15 H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 10.51 (brs, 1/2H), 10.24 (s, 1/2H), 10.20 (s,  
1/2H), 9.11 (brs, 1/2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H),  
7.09 (m, 1H), 3.74-3.20 (m, 8H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.80-2.24 (m, 8H), 2.16-1.10 (m,

20 10H)。

実施例 28 (13)

4- (3- (N- (2- (モルホリン-4-イル) アセチル) アミノ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩  
25 酸塩

TLC : Rf 0.44 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.92 (brs, 1H), 10.52 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20-2.27 (m, 14H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

5 実施例 28 (14)

4 - (3 - (N - (2 - (N' - (2 - プロピニル) アミノ) アセチル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.64 (brs, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 2.48-2.35 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

15 実施例 28 (15)

4 - (3 - (N - (2 - (N' - シクロブチルアミノ) アセチル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

20 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.29 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 3H), 2.45-2.13 (m, 8H), 1.80-1.61 (m, 6H)。

実施例 28 (16)

25 4 - (3 - (N - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロパノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・

## 塩酸塩

TLC : Rf 0.41 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.89 (s, 1H), 10.57 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),  
7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (m,  
5 2H), 3.74 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.5 Hz,  
2H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

実施例 28 (17)

4 - (3 - (N - (3 - (N' - (2 - プロピニル) アミノ) プロパノイル)  
10 アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H)  
- オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.37 (brs, 2H), 7.72 (s, 1H),  
7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.93-3.71  
15 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.69 (m, 2H),  
1.59 (m, 2H)。

実施例 28 (18)

4 - (3 - (N - (4 - (N' - (2 - プロピニル) アミノ) ブタノイル) ア  
20 ミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H)  
- オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.89 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.35 (brs, 2H), 7.70 (s, 1H),  
7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J  
25 = 2.7 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.34 (m, 2H),  
1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

実施例 28 (19)

8 - (3 - (N - (4 - (モルホリン - 4 - イル) ブタノイル) アミノ) フェニル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン  
5 - 5 (1 H) - オン・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.34 (brs, 1H), 11.04 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.02-3.70 (m, 4H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.24-2.90 (m, 6H), 2.60-2.34 (m, 4H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H)。

10

実施例 28 (20)

4 - (2 - (N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.56 (s, 1H), 7.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54-2.28 (m, 8H), 1.76-1.52 (m, 8H)。

実施例 28 (21)

4 - (N - (2 - (N' - シクロブチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン  
20

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.57 (br, 1H), 7.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.18-3.03 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 8H)。

25

実施例 28 (22)

4- (N- (2- (アゼパン-1-イル) エチル) カルバモイルメチル) -  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン  
フリー体:

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: 水= 8 : 2 : 0.2) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.58(br, 1H), 7.82(t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.39(s, 2H), 3.10 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 8H)。

塩酸塩:

TLC: Rf 0.34 (塩化メチレン: メタノール: 水= 8 : 2 : 0.2) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.61(s, 1H), 10.44(br, 1H), 8.49(m, 1H), 3.51-3.42(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.42-3.31(m, 2H), 3.18-3.03(m, 4H), 2.46-2.34(m, 4H), 1.88-1.76(m, 4H), 1.72-1.50(m, 8H)。

#### 実施例 28 (23)

- 15 4- (2- (N- (3- (N'-シクロブチルアミノ) プロパノイル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム: メタノール= 4 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.55 (brs, 1H), 7.99 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 4.08 (br, 1H), 3.46-3.20 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.68-2.28 (m, 8H), 2.13 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 2.04 (m, 20 2H), 1.80-1.40 (m, 8H)。

#### 実施例 28 (24)

4- (2- (N- (3- (ピペリジン-1-イル) プロパノイル) アミノ) エチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

- 25 TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール= 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.55 (s, 1H), 8.05 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 3.42-3.24 (m, 4H),

2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.22 (m, 8H), 2.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.54 (m, 4H), 1.52-1.24 (m, 6H)。

#### 実施例 28 (25)

5 4 - (N - (2 - (N' - メチル - N' - イソプロピルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.09 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.66-1.60 (m, 4H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 28 (26)

15 4 - (N - (2 - (N' - シクロプロピルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.12 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 0.37-0.30 (m, 2H), 0.20-0.14 (m, 2H)。

20

#### 実施例 28 (27)

4 - (N - (3 - (ピペリジーン - 1 - イル) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.70 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.04 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.32-2.16 (m, 6H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.59-1.42 (m, 6H),

1.41-1.30 (m, 2H)。

実施例 28 (28)

4 - (N - (2 - (N' - シクロペンチルアミノ) エチル) カルバモイルメチ  
5 ル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・臭化  
水素酸塩

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.62(s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (m,  
1H), 3.46 (s, 2H), 3.38-3.26 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.00-1.86  
10 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H), 1.60-1.48 (m, 4H)。

実施例 28 (29)

4 - (N - (3 - (N' - シクロブチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチ  
15 ル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・臭化  
水素酸塩

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.61(s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.65  
(quin, J = 7.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.12 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H),  
2.45-2.36 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.84-1.60 (m, 8H)。

20

実施例 28 (30)

4 - (N - (4 - (N' - シクロブチルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル)  
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・臭化水素  
酸塩

25 TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.58(s, 1H), 8.53 (br, 2H), 8.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.64



(quin,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.06, (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.22-2.02 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.60-1.38 (m, 4H)。

5 実施例 28 (31)

4- (N- (2- (N'-シクロヘキシルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・臭化水素酸塩

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.62(br, 1H), 8.40-8.20(m, 2H), 8.22(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.30(m, 1H), 3.03-2.90(m, 2H), 2.43-2.32(m, 4H), 2.00-1.90(m, 2H), 1.78-1.54(m, 8H), 1.28-1.00(m, 6H)。

実施例 28 (32)

15 4- (N- (4- (N'-メチルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・臭化水素酸塩

TLC : Rf 0.063 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.58(brs, 1H), 8.28-8.00(br, 2H), 8.10(m, 1H), 3.40(s, 2H),  
20 3.05(q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.86(t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.52(s, 3H), 2.48-2.32(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H), 1.60-1.36(m, 4H)。

実施例 28 (33)

4- (N- (4- (N'-シクロペンチルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル)  
25 ル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・臭化水素酸塩

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.58(s 1H), 8.37(br, 2H), 8.11(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.41(s, 2H), 3.07(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 2.00-1.88(m, 2H), 1.74-1.40(m, 14H)。

5

#### 実施例 28 (34)

4 - (N - (3 - (N' - シクロペンチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・臭化水素酸塩

- 10 TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.61(s 1H), 8.30-8.00(br, 2H), 8.22(m, 1H), 3.43(s, 2H), 3.43(m, 1H), 3.14(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46-2.34(m, 4H), 1.96-1.84(m, 2H), 1.80-1.46(m, 12H)。

#### 15 実施例 28 (35)

4 - (N - (4 - (N' - シクロヘキシルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・臭化水素酸塩

- TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.58(s 1H), 8.24(br, 2H), 8.10(m, 1H), 3.40(s, 2H), 3.07(q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00-2.84(m, 3H), 2.46-2.34(m, 4H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.80-1.40(m, 11H), 1.28-1.10(m, 5H)。

#### 実施例 28 (36)

- 25 4 - (N - (3 - (N' - シクロプロピルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.59(s, 1H), 8.09(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40(s, 2H), 3.09(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.46-2.25(m, 5H), 1.70-1.55(m, 6H), 0.58-0.50(m, 2H), 0.50-0.40(m, 2H)。

5

#### 実施例 28 (37)

4 - (N - (4 - (N' - シクロプロピルアミノ) ブチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.56(brs, 1H), 8.01(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 3.18-2.98(m, 2H), 2.60-2.52(m, 2H), 2.46-2.32(m, 4H), 2.06(m, 1H), 1.70-1.60(m, 4H), 1.44-1.35(m, 4H), 0.40-0.34(m, 2H), 0.26-0.18(m, 2H)。

#### 実施例 28 (38)

15 4 - (N - メチル - N - (3 - (N' - シクロヘキシルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60(s, 1H), 8.62 and 8.42(br, 2H), 3.68(s, 2H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.02 and 2.82(s, 3H), 3.00-2.78(m, 3H), 2.42-2.32(m, 4H), 2.02-1.54(m, 12H), 1.32-1.17(m, 4H)。

#### 実施例 28 (39)

25 4 - (N - メチル - N - (3 - (N' - シクロペンチルアミノ) プロピル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H)

ーオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール : 飽和アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60(s, 1H), 8.73 and 8.49(br, 2H), 3.68 and 3.67(s, 2H),  
3.46-3.36(m, 3H), 3.01 and 2.82(s, 3H), 2.98-2.78(m, 2H), 2.42-2.34(m, 4H), 1.98-

5 1.76(m, 4H), 1.70-1.44(m, 10H)。

#### 実施例 28 (40)

4 - (N-メチル-N- (3 - (N'-シクロブチルアミノ) プロピル) カル  
バモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)

10 ーオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59(s, 1H), 8.63(br, 2H), 3.67 and 3.65(s, 2H), 3.62(m,  
1H), 3.44-3.30(m, 2H), 3.00 and 2.81(s, 3H), 2.82-2.67(m, 2H), 2.41-2.32(m, 4H),  
2.20-2.04(m, 4H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H)。

15

#### 実施例 28 (41)

4 - (N-メチル-N- (3 - (N'-シクロプロピルアミノ) プロピル) カ  
ルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)

ーオン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59 and 12.57(s, 1H), 8.57(br, 2H), 3.67(s, 2H), 3.46-  
3.30(m, 2H), 3.01 and 2.81(s, 3H), 2.95-2.82(m, 2H), 2.57(m, 1H), 2.41-2.33(m, 4H),  
1.95-1.75(m, 2H), 1.70-1.58(m, 4H), 0.81-0.72(m, 2H), 0.72-0.64(m, 2H)。

#### 実施例 28 (42)

4 - (N- (4 - (モルホリン-4-イル) ブチル) カルバモイルメチル)

－5, 6, 7, 8－テトラヒドロフタラジーン－1 (2H)－オン  
フリー体：

TLC : Rf 0.38 (メタノール：塩化メチレン＝1 : 4) ；

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.57 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.39 (s,  
5 2H), 3.29-2.20 (m, 12H), 1.63 (brs, 4H), 1.40 (brs, 4H)。

塩酸塩：

TLC : Rf 0.37 (メタノール：塩化メチレン：飽和アンモニア水＝1 : 9 : 0.1) ；

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.59 (s, 1H), 10.34 (brs, 1H), 8.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94  
10 (m, 2H), 3.72 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.07 (m, 6H), 2.39 (m,  
4H), 1.63-1.40 (m, 8H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC : Rf 0.34 (メタノール：塩化メチレン：28%アンモニア水＝1 : 9 : 0.1) ；

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.58 (s, 1H), 9.54 (brs, 1H), 8.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.00-  
3.94 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 6H), 2.42-  
15 2.33 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.63 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 2H)。

## 実施例 29

4－(3－(N－(5－アミノペンタノイル) アミノ) フェニル)－5, 6,  
7, 8－テトラヒドロフタラジーン－1 (2H)－オン・メタンスルホン酸塩  
20 実施例 26 (4) で製造した化合物 (430mg) および 10%パラジウム炭素 (86.0mg) のメタノール (5.0mL) 混合物を水素雰囲気下、室温で  
10時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。得  
られた粉末を酢酸エチルで再結晶し、標題化合物のフリー体 (268mg)  
を得た。得られたフリー体 (264mg) およびメタンスルホン酸 (74.6mg)  
25 のメタノール (3.0mL) 懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮  
し、下記物性値を有する本発明化合物 (307mg) を得た。

TLC : Rf 0.28 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 4 : 8 : 0.1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.01 (brt, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (brt, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 8H)。

5

#### 実施例 29 (1) ~ 実施例 29 (6)

実施例 26 (4) で製造した化合物の代わりに実施例 26 (6) ~ 26 (8)、  
 26 (12)、24 (31) および 27 (38) を用いて、実施例 29 と同  
 様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換するこ  
 10 とにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 29 (1)

4 - (3 - (N - (5 - (N' - メチルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェ  
 ニル) - 7, 8, 9, 9a - テトラヒドロ - 2H - ピリド [1, 2-d] [1,  
 15 2, 4] トリアジーン - 1 (6H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.34 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.2) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  10.02 (brs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J  
 = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.07 (t, J = 6.9  
 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.29-1.52 (m, 10H)。

20

#### 実施例 29 (2)

4 - (3 - (N - (5 - (N' - メチルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェ  
 ニル) - 6, 7, 9, 9a - テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d]  
 [1, 2, 4] トリアジーン - 1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

25 TLC : Rf 0.26 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.2) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.14 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

7.39 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 14.1, 3.0 Hz, 1H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.57 (m, 3H), 1.84 (m, 4H)。

#### 実施例 29 (3)

- 5 4- (3- (N- (5- (N'-メチルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [d] ピリダジン-1-オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.96 (br-s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.22 (br-s, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 5H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 8H)。

#### 実施例 29 (4)

- 15 4- (3- (N- (5- (N'-メチルアミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.89(s, 1H), 10.37(br, 1H), 8.83(br, 2H), 7.76(s, 1H), 7.68(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 3.64-3.58(m, 2H), 3.20-3.14(m, 2H), 2.94-2.84(m, 2H), 2.54-2.30(m, 5H), 1.70-1.60(m, 4H)。

#### 実施例 29 (5)

- 25 4- (N- (2- (ピペリジン-4-イル) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

フリー体：

TLC：Rf 0.14（メタノール：塩化メチレン：飽和アンモニア水＝1：4：0.1）；

NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.54 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.08-2.26 (m, 12H), 1.63 (brs, 4H), 1.34-1.00 (m, 5H)。

5   メタンスルホン酸塩：

TLC：Rf 0.43（塩化メチレン：メタノール：28%アンモニア水＝6：3：1）；

NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.58 (brs, 1H), 8.18 (brs, 2H), 8.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.30 (s, 3H),

10   1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 4H)。

#### 実施例 29 (6)

4-（2-（1, 4-ジアゼパン-1-イル）エチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1（2H）-オン

15   TLC：Rf 0.083（塩化メチレン：メタノール＝4：1）；

NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  12.5 (brs, 1H), 2.80-2.55 (m, 12H), 2.49 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 6H)。

#### 実施例 30

20   4-（3-（N-（5-（N'-メチルアミノ）ペンタノイル）アミノ）フェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1（2H）-オン・メタンスルホン酸塩

実施例 26 で製造した化合物（290 mg）のメタノール（3.0 mL）溶液に氷冷下、4 N 塩化水素-ジオキサン溶液（2.50 mL）を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：9→メタノール：塩化メチレン：

25



- 飽和アンモニア水＝2：8：0.1）で精製した。得られた固体（134mg）のメタノール（1.0mL）懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液（0.34mL）を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
- 5 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体（64.8mg）およびメタンスルホン酸（17.6mg）のメタノール（3.0mL）溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物（82.4mg）を得た。
- TLC：Rf0.27（メタノール：塩化メチレン：飽和アンモニア水＝2：8：0.5）；
- 10 NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 10.00 (brs, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.07 (brt, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.65 (brt, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.82 (m, 8H)。

#### 実施例30（1）～実施例30（19）

- 15 実施例26で製造した化合物の代わりに実施例26（9）、26（10）、26（11）、23、26（14）、26（15）、23（3）、23（4）、23（9）、23（16）、26（16）、27（7）、23（21）、26（17）、27（14）、26（19）、23（25）、23（33）および24（48）で製造した化合物を用いて、実施例30と同様の操作に付
- 20 し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例30（1）

- 4-（3-（N-（4-（N'-メチルアミノ）ブタノイル）アミノ）フェニル）-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ[1, 4]チアジノ[4, 3-d]
- 25 [1, 2, 4]トリアジン-1（2H）-オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.56(s, 1H), 10.17(s, 1H), 8.45(br, 2H), 7.71(s, 1H), 7.58(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24(dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.56(m, 1H), 3.09(m, 1H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.88-2.84(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.56(t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.44(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 2.31(m, 1H), 1.94-1.86(m, 2H)。

### 実施例 30 (2)

4 - (3 - (N - (6 - (N' - メチルアミノ) ヘキサノイル) アミノ) フェニル) - 6, 7, 9, 9a - テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3 - d] [1, 2, 4] トリアジーン - 1 (2H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.54(s, 1H), 10.05(s, 3H), 8.36(br, 2H), 7.71(s, 1H), 7.58(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.24(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.92-2.82(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.60-2.40(m, 3H), 2.31(m, 1H), 2.293(s, 3H), 2.289(s, 3H), 1.68-1.55(m, 4H), 1.40-1.30(m, 2H)。

### 実施例 30 (3)

4 - (3 - (N - (5 - (N' - (3 - メチル - 2 - ブテンイル) アミノ) ペンタノイル) アミノ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.88 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.98-2.72 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 14H)。

実施例 30 (4)

4- (N- (2-アミノエチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

フリー体:

- 5 TLC: Rf 0.19 (塩化メチレン: メタノール: アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.98(m, 1H), 3.41(s, 2H), 3.03(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.55(t, J =  
6.6 Hz, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H)。

塩酸塩:

- TLC: Rf 0.44 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.2) ;  
10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.60 (brs, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (brs, 3H), 3.46  
(s, 2H), 3.31 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.63 (m, 4H)。

実施例 30 (5)

- 4- (3- (N- (アゼチジン-3-イルカルボニル) アミノ) フェニル)  
15 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩  
TLC: Rf 0.18 (クロロホルム: メタノール = 4 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.43 (s, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 7.73 (m, 1H),  
7.64 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.20-3.92 (m, 4H), 3.79  
(m, 1H), 2.62-2.20 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 4H)。

20

実施例 30 (6)

- 4- (3- (N- (ピロリジン-2-イルカルボニル) アミノ) フェニル)  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩  
TLC: Rf 0.53 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 4) ;  
25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.91 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.65 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H),  
7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz,

1H), 4.37 (m, 1H), 3.27-2.26 (m, 6H), 1.94 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 4H)。

### 実施例 30 (7)

4- (N- (3-アミノプロピル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8  
5- テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3 : 3 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.59(s, 1H), 8.23(br, 1H), 7.88(br, 3H), 3.42(s, 2H), 3.11(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.76(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.32(m, 4H), 1.76-1.60(m, 6H)。

### 10 実施例 30 (8)

4- (N- (2- (N'-メチルアミノ) エチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8- テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3 : 3 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.60(brs, 1H), 8.86(br, 2H), 8.38(br, 1H), 3.47(s, 2H), 3.35(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94(quin, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53(t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.50-2.34(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H)。

### 実施例 30 (9)

20 4- (1- (N- (2-アミノエチル) カルバモイル) エチル) -5, 6, 7, 8- テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC: Rf 0.62 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.62 (s, 1H), 8.25 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (brs, 3H), 3.73 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

25

### 実施例 30 (10)

4- (N- (4-アミノブチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58(s, 1H), 8.17(t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95(br, 3H), 3.41(s,  
2H), 3.05(q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75(m, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.68-1.60(m, 4H),  
1.60-1.40(m, 4H)。

### 実施例 30 (11)

10 4- (2- (N- (2-アミノアセチル) アミノ) エチル) - 5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58 (brs, 1H), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (brs, 3H),  
3.56-3.28 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54-2.28 (m, 4H), 1.76-1.54 (m, 4H)。

### 15 実施例 30 (12)

4- (2- (ピペラジーン-1-イル) エチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒ  
ドロフタラジーン-1 (2H) -オン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.80-3.50 (m, 10H), 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64-2.50 (m, 4H),  
1.90-1.74 (m, 4H)。

### 実施例 30 (13)

4- (1- (N- (4-アミノブチル) カルバモイル) エチル) - 5, 6,  
7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H) -オン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.19 (メタノール : 塩化メチレン : 飽和アンモニア水 = 1 : 4 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60 (s, 1H), 8.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (brs, 3H), 3.69 (q,

$J = 7.2$  Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 4H), 1.64-1.42 (m, 8H), 1.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例 30 (14)

- 5 4-(2-(N-(3-アミノプロパノイル)アミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン・塩酸塩
- TLC: Rf 0.11 (クロロホルム: メタノール=4:1) ;
- NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.56 (brs, 1H), 8.24 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.94 (brs, 3H), 3.42-3.24 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.56-2.28 (m, 6H),
- 10 1.76-1.52 (m, 4H)。

#### 実施例 30 (15)

- 4-(2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン・2塩酸塩
- 15 TLC: Rf 0.10 (塩化メチレン: メタノール: 飽和アンモニア水=8:2:0.1) ;
- NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.69 (s, 1H), 9.63 (brs, 2H), 8.41 (brs, 3H), 3.78-3.06 (m, 6H), 2.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.58-2.30 (m, 4H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

#### 実施例 30 (16)

- 20 4-(2-(N-(4-アミノブタノイル)アミノ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン・塩酸塩
- TLC: Rf 0.10 (クロロホルム: メタノール=4:1) ;
- NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.56 (brs, 1H), 8.09 (m, 4H), 3.36-3.20 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.54-2.28 (m, 4H), 2.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.84-
- 25 1.52 (m, 6H)。

実施例 30 (17)

4 - (N - (5 - アミノペンチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8  
- テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.57(br, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.87(br, 2H), 3.40(s, 2H),  
3.03(q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80-2.66(m, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H),  
1.60-1.49(m, 2H), 1.48-1.36(m, 2H), 1.36-1.26(m, 2H)。

実施例 30 (18)

- 10 4 - (2 - (N - (2 - アミノエチル) カルバモイル) エチル) - 5, 6,  
7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.52 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.02 (brs, 3H), 3.36-  
3.20 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54-2.28 (m, 6H), 1.76-  
15 1.54 (m, 4H)。

実施例 30 (19)

8 - (N - (3 - アミノプロピル) カルバモイルメチル) - 2, 3, 4, 6  
- テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジーン - 5 (1 H) - オン・2 塩  
20 酸塩

TLC : Rf 0.25 (メタノール : 酢酸 = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (brs, 5H), 3.42 (s,  
2H), 3.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H),  
1.69 (m, 4H)。

25

実施例 31

4- (2-アセチルチオエチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

参考例 13 で製造した化合物 (650 mg) のジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、チオ酢酸・カリウム塩 (698 mg) および炭酸カリウム (422 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (688 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60 (s, 1H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.28 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.76-1.54 (m, 4H)。

### 実施例 3 1 (1)

8- (2-アセチルチオエチル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 15 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン

参考例 13 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 3 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.82 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (m, 2H)。

### 実施例 3 2

4- (2-ベンジルチオエチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

実施例 3 1 で製造した化合物 (100 mg) のメタノール (4.0 mL) 懸濁



液に、臭化ベンジル (0.06mL) および炭酸カリウム (82mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を冷0.5N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=70:1→30:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (47mg) を得た。

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=8:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.54 (s, 1H), 7.38-7.16 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 2.80-2.58 (m, 4H), 2.50-2.26 (m, 4H), 1.76-1.52 (m, 4H)。

10

#### 実施例32(1)～実施例32(2)

臭化ベンジルの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例32と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

15

#### 実施例32(1)

4-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピルチオ)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.56 (s, 1H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.58-2.20 (m, 12H), 1.76-1.56 (m, 6H), 1.54-1.26 (m, 6H)。

#### 実施例32(2)

4-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルチオ)エチル)-5,6,

25 7,8-テトラヒドロフタラジン-1(2H)-オン

フリー体:

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56 (s, 1H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.54-2.22 (m, 10H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.54-1.26 (m, 6H)。

塩酸塩 :

5 TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.61 (s, 1H), 10.22 (brs, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.04-2.68 (m, 8H), 2.62-2.28 (m, 4H), 1.90-1.54 (m, 9H), 1.35 (m, 1H)。

### 実施例 3 3

10 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルチオ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン

4 - (2 - (2 - t - ブチルジメチルシリルオキシエチルチオ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2 H) - オン (300 mg ; 臭化ベンジルの代わりに 1 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 2 - ヨードエタンを用いて、実施例 3 2 と同様の操作に付して製造した。) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (638 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を冷飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を t - ブチルメチルエーテル  
20 で洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (191 mg) を得た。

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.56 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 5.4, 6.6 Hz, 2H), 2.84-2.72 (m, 4H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56-2.28 (m, 4H), 1.76-1.54 (m, 4H)。

25

実施例 3 3 (1) ~ 実施例 3 3 (3)

- 4 - (2 - (2 - t-ブチルジメチルシリルオキシエチルチオ) エチル)  
 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オンの代わりに、  
 4 - (2 - (3 - t-ブチルジメチルシリルオキシプロピルチオ) エチル)  
 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、8 - (2  
 5 - (2 - t-ブチルジメチルシリルオキシエチルチオ) エチル) - 2, 3,  
 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン  
 および 8 - (2 - (3 - t-ブチルジメチルシリルオキシプロピルチオ) エ  
 チル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-  
 5 (1H) -オンを用いて、実施例 3 3 と同様の操作に付すことにより、以  
 10 下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 3 3 (1)

- 4 - (2 - (3 - ヒドロキシプロピルチオ) エチル) - 5, 6, 7, 8-テ  
 トラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン  
 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.56 (s, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 5.1, 6.9  
 Hz, 2H), 2.80-2.68 (m, 4H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54-2.30 (m, 4H), 1.76-1.54 (m,  
 6H)。

#### 実施例 3 3 (2)

- 8 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルチオ) エチル) - 2, 3, 4, 6-テト  
 ラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11.78 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.53 (dt,  
 25 J = 5.4, 6.6 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.84-2.60 (m, 4H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (t,  
 J = 6.3 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H)。

実施例 3 3 (3)

8-(2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)エチル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリダジン-5 (1H)-オン

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.77 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 5.1, 5.7 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.78-1.50 (m, 4H)。

10 実施例 3 4

4-(2-(2-ブロモエチルチオ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン

- 15 実施例 3 3 で製造した化合物 (160 mg) のクロロホルム (5.0 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (248 mg) および四臭化炭素 (313 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (1.0 mL) を滴下し、5 分間攪拌後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 80 : 1 → 50 : 1) で精製し、下記物性値を有する粗製の本発明化合物 (598 mg) を得た。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.96-2.82 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64-2.44 (m, 4H), 1.86-1.70 (m, 4H)。

実施例 3 5

- 25 4-(2-(3-クロロプロピルチオ)エチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン

実施例 3 3 (1) で製造した化合物 (110mg) の塩化メチレン (2.1mL) 懸濁液に、塩化チオニル (0.08mL) およびピリジン (0.01mL) を加え、室温で一日攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (109mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (s, 1H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54-2.30 (m, 4H), 1.95 (tt, J = 6.9, 6.3 Hz, 2H), 1.76-1.54 (m, 4H)。

#### 実施例 3 6 ~ 実施例 3 6 (1)

実施例 2 5 (1) で製造した化合物の代わりに実施例 3 4 および 3 5 で製造した化合物、およびモルホリンの代わりにシクロペンチルアミンを用いて、実施例 2 8 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 3 6

4 - (2 - (2 - (N-シクロペンチルアミノ) エチルチオ) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン - 1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (brs, 1H), 3.00 (quint, J = 6.3 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.71-2.28 (m, 8H), 1.80-1.16 (m, 12H)。

#### 実施例 3 6 (1)

4 - (2 - (3 - (N-シクロペンチルアミノ) プロピルチオ) エチル) -

5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール=4:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.59 (s, 1H), 8.99 (brs, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 4H), 2.63 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.58-2.28 (m, 4H), 2.06-1.38 (m, 14H)。

5

### 実施例 3 7

8-(3-(N-(5-(N'-メチルアミノ)ペンタノイル)アミノ)フェニル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピラジノ[2, 3-d]ピリダジン-5 (1H) -オン・メタンスルホン酸塩

- 10 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1, 3-ジオンの代わりにフロ[3, 4-d]ピラジン-5, 7-ジオンを用いて、参考例1→実施例1→実施例26→実施例29と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.17 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水=1:4:0.2) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.81 (m, 4H)。

### 実施例 3 8

- 20 4-(N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)カルバモイルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

実施例23(34)で製造した化合物(180mg)、トリメチルチンアジド(285mg)およびトルエン(1.5mL)の混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄後、さらにメタノールで加熱

25 洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物(113mg)を得た。

TLC: Rf 0.14 (塩化メチレン: メタノール: 飽和アンモニア水=8:2:0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.57(s, 1H), 8.19(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.44(q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.37(s, 2H), 3.02(t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.40-2.24(m, 4H), 1.67-1.58(m, 4H)。

### 実施例 3.9

- 5 6-アセチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1 (2H) -オン

実施例 11 (1) で製造した化合物 (150 mg) のテトラヒドロフラン (2.9 mL) 懸濁液に、炭酸カリウム (157 mg) の水溶液 (1.1 mL) を加え、0℃で、塩化アセチル (0.05 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応  
10 混合物を水で希釈後、1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (131 mg) を得た。

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.08 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 3.66 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.63 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

### 実施例 3.9 (1)

- 6- (2- (N, N-ジメチルアミノ) アセチル) -4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1 (2H) -オン・  
20 塩酸塩

塩化アセチルの代わりに2-ジメチルアミノアセチルクロライドを用いて、実施例 3.9と同様の操作に付し、さらに公知の方法で相当する塩に変換することにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.17 (s, 1H), 9.75 (brs, 1H), 7.64-7.36 (m, 5H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.96-3.52 (m, 8H), 2.86-2.64 (m, 2H)。

実施例 4 0

4- (N- (2-カルボキシエチル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

- 5 実施例 1 5 で製造した化合物のかわりに実施例 2 3 (3 6) で製造した化合物を用いて、参考例 1 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57(s, 1H), 8.15 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.23 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58-2.35 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H)。

実施例 4 1

4- (N- (2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル) カルバモイルメチル)  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

- 15 実施例 4 (4) で製造した化合物の代わりに実施例 2 4 (4 1) で製造した化合物を用いて、実施例 2 0 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.35 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.61 (brs, 4H)。

参考例 1 8

- 25 3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

3, 4, 5, 6-テトラヒドロフタル酸・無水物 (10.0 g) のテトラヒドロ



- フラン (50.0mL) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (600mg) を加え、室温で30分間攪拌し、さらに5時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物に1N塩酸 (10.0mL) を加え、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。座酸をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.40g) を得た。
- TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.98 (brs, 1H), 4.90-4.50 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 3H), 1.86-1.60 (m, 4H)。

#### 参考例 19

- トリブチル (3-オキソ-1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル) ホスホニウムブロマイド
- 参考例 18 で製造した化合物 (1.54g)、トリ-n-ブチルホスフィン (2.02g) および臭化水素酢酸溶液 (47%、1.20mL) の酢酸 (0.700mL) 混合液を21時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.56g) を得た。
- TLC : Rf 0.51 (メタノール：塩化メチレン=1：10) 。

#### 参考例 20

- 3-ベンジリデン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン
- 参考例 19 で製造した化合物 (419mg) およびベンズアルデヒド (106mg) の塩化メチレン (4.00mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.130m

L)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：8）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（206mg）を得た。

TLC：Rf 0.83（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

#### 実施例 4 2

4-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2H)-オン

参考例 20で製造した化合物（206mg）およびヒドラジーン-水和物（49.0μL）のエタノール（4.00mL）溶液を1時間還流した。反応混合物に、さらにヒドラジーン-水和物（49.0μL）を加え、1時間還流した。反応混合物を室温まで冷却後、析出した結晶をろ取した。ろ取物をエタノールおよびヘキサンの洗浄後、減圧乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物（152mg）を得た。

TLC：Rf 0.63（塩化メチレン：メタノール＝10：1）；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 12.61(s, 1H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.23-7.13(m, 3H), 3.88(s, 2H), 2.44-2.25(m, 4H), 1.65-1.54(m, 4H)。

#### 実施例 4 3～実施例 4 3 (6)

ベンズアルデヒドの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 20→実施例 4 2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 25 実施例 4 3

4-(2-フェニルエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン

1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.54(s, 1H), 7.35-7.15(m, 5H), 2.90-2.82(m, 2H), 2.81-2.72(m, 2H), 2.52-2.42(m, 2H), 2.41-2.32(m, 2H), 1.70-1.58(m, 4H)。

5

実施例 4 3 (1)

4 - (ピリジン-3-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.59(s, 1H), 8.45-8.39(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.31(dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.72-1.56(m, 4H)。

実施例 4 3 (2)

4 - (ピリジン-2-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

15

TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58(s, 1H), 8.45(d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.71(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.18(m, 2H), 4.04(s, 2H), 2.44-2.32(m, 4H), 1.68-1.56(m, 4H)。

20 実施例 4 3 (3)

4 - (5-メチルフラン-2-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60(s, 1H), 5.95(m, 2H), 3.84(s, 2H), 2.50-2.35(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.70-1.58(m, 4H)。

実施例 4 3 (4)

4- (2-ニトロベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-  
1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.59 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.40 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 4H)。

実施例 4 3 (5)

- 10 4- (3-ニトロベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-  
1 (2H) - オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.61 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 4H)。

- 15 実施例 4 3 (6)

4- (4-ニトロベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-  
1 (2H) - オン

TLC : Rf 0.60 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.65 (s, 1H), 8.16 (dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.42-2.33 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 4H)。

実施例 4 4

4- (2-アミノベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-  
1 (2H) - オン

- 25 実施例 4 3 (4) で製造した化合物 (145 mg) および 10%パラジウム-炭素 (30.0 mg) のメタノール (15.0 mL) 混合液を、水素雰囲気下、室

温で30分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(129mg)を得た。

TLC: Rf 0.42 (塩化メチレン: メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.57(s, 1H), 6.91(dt, J=1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.72(dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.61(dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.46(dt, J=1.2, 7.8 Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 3.66(s, 2H), 2.50-2.30(m, 4H), 1.70-1.57(m, 4H)。

#### 実施例44 (1) ~ 実施例44 (2)

実施例43 (4) で製造した化合物の代わりに、実施例43 (5) および実施例43 (6) で製造した化合物を用いて、実施例44と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例44 (1)

4-(3-アミノベンジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフラジーン-1 (2H)-オン

フリー体:

TLC: Rf 0.38 (塩化メチレン: メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.60(s, 1H), 6.91(t, J=8.1 Hz, 1H), 6.37(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 6.29(d, J=8.1 Hz, 1H), 5.00(s, 2H), 3.71(s, 2H), 2.45-2.30(m, 4H), 1.70-1.50(m, 4H)。

メタンスルホン酸塩:

TLC: Rf 0.53 (塩化メチレン: メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.67(s, 1H), 9.60(br, 3H), 7.41(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.22(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.16(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 3.93(s, 2H), 2.43-2.28(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.67-1.54(m, 4H)。

実施例 4 4 (2)

4 - (4 - アミノベンジル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジーン  
1 (2 H) - オン

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.55(s, 1H), 6.78(d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.47(d, J = 8.1 Hz, 2H),  
4.90(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.42-2.25(m, 4H), 1.70-1.50(m, 4H)。

実施例 4 5

- 4 - フェニル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [d]  
10 ピリダジーン - 1 - オン

- (4 a S, 7 a R) - 4 - フェニル - 2, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサ  
サヒドロ - 1 H - シクロペンタ [d] ピリダジーン - 1 - オン (210 mg ;  
参考例 1 で製造した化合物の代わりに (1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルシク  
ロペンタンカルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより製  
15 造した。) および塩化チオニル (0.500 mL) のベンゼン (3.00 mL) 溶液を  
18 時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エ  
チルで再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (154 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.02 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 2.99 (t,  
J = 7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H)。

参考例 2 1

- 6 - フェニル - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 5, 7 (6 H) - ジ  
オン  
25 2, 3 - ピリジンジカルボン酸無水物 (19.4 g) のテトラヒドロフラン (2  
60 mL) 溶液にアニリン (11.8 mL) を加え、2 時間還流した。反応混合物

を濃縮した。残渣に無水酢酸（65 mL）を加え、1.5 時間還流した。反応混合物を氷冷後、氷水（200 mL）に注ぎ、1 時間攪拌した。析出物をろ取した。ろ取物を水で洗浄し、さらにエタノールで発汗洗浄し、下記物性値を有する標題化合物（20.9 g）を得た。

- 5 TLC : Rf 0.31（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.48 (m, 5H), 7.70 (dd, J=7.69, 4.94 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=7.69, 1.65 Hz, 1H), 9.06 (dd, J=4.94, 1.65 Hz, 1H)。

#### 参考例 2 2

- 10 7-（3-アミノフェニル）-7-ヒドロキシ-6-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-5-オン

参考例 2 1 で製造した化合物（1.12 g）のテトラヒドロフラン（20 mL）懸濁液に、氷冷下、3-（ビス（トリメチルシリル）アミノ）フェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液（5.50 mL、1.0M）を滴下し、

15 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸（10 mL）を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで発汗洗浄し、下記物性値を有する標題化合物（1.35 g）を得た。

- 20 TLC : Rf 0.52（塩化メチレン：メタノール＝9：1）；  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  5.02 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.62 (t, J=1.92 Hz, 1H), 6.86 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 8.20 (dd, J=7.69, 1.65 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.94, 1.65 Hz, 1H)。

#### 25 参考例 2 3

2-（3-アミノベンゾイル）ニコチン酸

参考例 2 2 で製造した化合物 (3.17 g) に 6 N 塩酸 (20 mL) を加え、一晩還流した。反応混合物を氷冷し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (24 mL) で pH を 5 に調整し、濃縮した。残渣をエタノールで共沸後、還流下エタノール (50 mL) に懸濁し、不要の塩化ナトリウムをろ別した。ろ液を濃縮した。残渣をイソプロパノール (15 mL) で発汗洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (2.13 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.74 (m, 2H), 6.85 (t, J=2.00 Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.87 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=7.97, 4.76 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.97, 1.55 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=4.76, 1.55 Hz, 1H)。

#### 参考例 2 4

8 - (3 - アミノフェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H) - オン

参考例 2 3 で製造した化合物 (1.94 g) をエタノール (40 mL) に懸濁し、ヒドラジン・一水和物 (400 mg) を加えて、一晩還流した。反応混合物を室温まで放冷後、析出物をろ取した。ろ取物をエタノールで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (1.70 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.14 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.09 (t, J=7.69 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.06, 4.39 Hz, 1H), 8.63 (dd, J=8.06, 1.83 Hz, 1H), 9.12 (dd, J=4.39, 1.83 Hz, 1H), 13.00 (s, 1H)。

#### 実施例 4 6

8 - (3 - アミノフェニル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン



参考例 24 で製造した化合物 (1.67 g) および酸化白金 (83 mg) のジメチルホルムアミド (35 mL) 懸濁液に 6 N 塩酸 (2.5 mL) を加え、水素雰囲気下、8 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、テトラヒドロフランで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をメタノール (35 mL) に加熱溶解し、活性炭 (340 mg) を加え、15 分間攪拌した。活性炭をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をイソプロパノールで発汗洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.25 g ; フリー体) を得た。さらに、先で得られた化合物 (242 mg) をメタノール (4 mL) に懸濁し、メタンスルホン酸 (96 mg) のメタノール (1 mL) 溶液を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取した。ろ取物をメタノールで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (258 mg ; メタンスルホン酸塩) を得た。

フリー体 :

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.00 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 6.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H)。

メタンスルホン酸塩 :

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.28 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

#### 実施例 47 ~ 実施例 47 (13)

25 フロ [3, 4-b] ピリジン-5, 7-ジオンまたはその代わりに相当する誘導体、および 3- (ビス (トリメチルシリル) アミノ) フェニルマグネ

シウムクロライドの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 2 1 → 参考例 2 2 → 参考例 2 3 → 参考例 2 4 → 実施例 4 6 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によって相当する塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。

5

#### 実施例 4 7

8 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.29 (s, 1H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22-6.78 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

#### 実施例 4 7 (1)

15 8 - ベンジル - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.13 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 6.22 (brs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H)。

20

#### 実施例 4 7 (2)

8 - (3 - メトキシフェニル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.27 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.21 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H),

1.76-1.71 (m, 2H)。

実施例 4 7 (3)

- 8 - (4-アミノフェニル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン・メタンスルホン酸塩
- TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.2 (brs, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

10 実施例 4 7 (4)

- 8 - (3 - (モルホリン-4-イルメチル) フェニル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン・メタンスルホン酸塩
- TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;
- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.21 (s, 1H), 9.79 (br-s, 1H), 7.80-7.37 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 4.40 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

20 実施例 4 7 (5)

- 8 - (4 - (N, N-ジメチルアミノ) フェニル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン・メタンスルホン酸塩
- TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;
- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.38 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

実施例 47 (6)

8- (4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル) -2, 3, 4, 6-  
テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1H) -オン・2メ  
5    ンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66(d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.46(s, 2H),  
4.11-4.02(m, 2H), 3.80(t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.42(d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.40-3.18(m,  
4H), 2.69(s, 6H), 2.72-2.64(m, 2H), 2.00-1.89(m, 2H)。

10

実施例 47 (7)

8- (2- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル) -2, 3, 4, 6-  
テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1H) -オン・メタン  
スルホン酸塩

15    TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.32(s, 1H), 9.45(br, 1H), 7.76(m, 1H), 7.64-7.53(m, 2H),  
7.43(m, 1H), 5.64(br, 1H), 4.25(s, 2H), 3.87(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.67(t, J = 12.0 Hz,  
2H), 3.25(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.16-3.00(m, 4H), 2.42(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33(s, 3H),  
1.79-1.66(m, 2H)。

20

実施例 47 (8)

8- (3- (4-エチルピペラジンを 1-イルメチル) フェニル) -2, 3,  
4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1H) -オン・  
3 塩酸塩

25    TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.40(br, 1H), 11.99(br, 1H), 7.77-7.69(m, 2H), 7.62-7.48(m,

2H), 6.30-5.30(br, 3H), 4.45(s, 2H), 3.80-3.50(m, 4H), 3.70-3.40(m, 4H), 3.30-3.00(m, 4H), 2.42(t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.80-1.66(m, 2H), 1.24(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 47 (9)

5 8 - (3 - (N, N-ジメチルアミノメチル) フェニル) - 2, 3, 4, 6  
- テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1 H) - オン・メタ  
ンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.21(s, 1H), 9.59(br, 1H), 7.62-7.52(m, 4H), 5.82(s, 1H),  
10 4.35-4.31(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.41(t, J = 6.3 Hz, 2H),  
2.30(s, 3H), 1.81-1.68(m, 2H)。

#### 実施例 47 (10)

8 - (4 - (N, N-ジメチルアミノメチル) フェニル) - 2, 3, 4, 6  
15 - テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1 H) - オン・メタ  
ンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.19(s, 1H), 9.68(br, 1H), 7.57(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J  
= 8.4 Hz, 2H), 5.76(s, 1H), 4.34(s, 2H), 3.18-3.10(m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.40(t, J =  
20 6.0 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.80-1.68(m, 2H)。

#### 実施例 47 (11)

8 - (4 - (N, N-ジエチルアミノメチル) フェニル) - 2, 3, 4, 6  
- テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1 H) - オン・メタ  
25 ンスルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20(s, 1H), 9.34(br, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.77(s, 1H), 4.36(d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.12-3.02(m, 6H), 2.40(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 1.80-1.68(m, 2H), 1.24(t, J = 7.2 Hz, 6H)。

#### 5 実施例 4 7 (1 2)

4 - (4 - (N, N-ジメチルアミノメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.95(s, 1H), 9.64(br, 1H), 7.60-7.52(m, 4H), 4.33(s, 2H),  
10 2.76(s, 6H), 2.50-2.40(m, 2H), 2.40-2.32(m, 2H), 2.30(s, 3H), 1.76-1.66(m, 2H),  
1.66-1.55(m, 2H)。

#### 実施例 4 7 (1 3)

8 - (4 - (2 - (N, N-ジメチルアミノ) エチル) フェニル) - 2, 3,  
15 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.12(s, 1H), 9.41(br, 1H), 7.42(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.70(s, 1H), 3.35-3.25(m, 2H), 3.18-3.09(m, 2H), 3.05-2.96(m, 2H),  
20 2.83(s, 6H), 2.39(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 1.80-1.68(m, 2H)。

#### 参考例 2 5

2 - (3 - アミノベンゾイル) ニコチン酸・メチルエステル

メタノール (5 mL) を -15°C に冷却後、チオニルクロライド (1.3 mL)  
25 を滴下し、15 分間攪拌した。参考例 2 3 で製造した化合物 (1.21 g) を先の溶液に加え、室温まで昇温後、一晚還流した。反応混合物を濃縮した。残渣

に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をイソプロパノール（5 mL）で再結晶し、下記物性値を有する標題化合物（8.15 g）を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.37（ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3） ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.69 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.04, 4.81 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=8.04, 1.65 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.74, 1.65 Hz, 1H)。

10 参考例 2.6

2-（3-（トリフルオロアセチル）アミノベンゾイル）ニコチン酸・メチルエステル

参考例 2.5 で製造した化合物（800 mg）の塩化メチレン（15 mL）溶液に、氷冷下、ピリジン（505  $\mu$ L）、トリフルオロ酢酸無水物（52  
15 9  $\mu$ L）を順次加え、30分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N塩酸および水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（1.10 g）を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.48（ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1） ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.79 (s, 3H), 7.49 (t, J=7.97 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.11, 4.81 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (dd, J=8.11, 1.65 Hz, 1H), 8.82 (dd, J=4.81, 1.65 Hz, 1H)。

25 参考例 2.7

2-（3-（N-メチル-N-（トリフルオロアセチル）アミノ）ベンゾイ

ル) ニコチン酸・メチルエステル

参考例 26 で製造した化合物 (1.06 g) のジメチルホルムアミド (12 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (127 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (224  $\mu$ L) を加え、0 °C で 1 時間攪拌後、  
 5 室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、混合溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を混合溶媒 (イソプロパノール : ヘキサン = 1 : 1) で再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (892 mg) を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.37 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.69 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=7.97, 1.65 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.94, 1.65 Hz, 1H)。

#### 参考例 28

- 15 8 - (3 - (N - メチルアミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (6H) - オン

参考例 27 で製造した化合物 (880 mg) のエタノール (12 mL) 溶液にヒドラジン・一水和物 (240 mg) のエタノール (3 mL) 溶液を加え、一晚還流した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を  
 20 加え、1 時間還流した。反応混合物を氷冷し、1 N 塩酸 (5 mL) を加え、析出物をろ取した。ろ取物を水で洗浄後、エタノールで発汗洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (581 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.69 (d, J=5.13 Hz, 3H), 5.73 (q, J=5.13 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.69 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.06, 4.39 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=8.06, 1.83 Hz, 1H), 9.13 (dd, J=4.39, 1.83 Hz, 1H), 13.02 (s, 1H)。



実施例 4 8

8- (3- (N-メチルアミノ) フェニル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロ  
 ロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1H) -オン・メタンスルホン酸

## 5 塩

参考例 2 4 で製造した化合物の代わりに参考例 2 8 で製造した化合物を用いて、実施例 4 6 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.31 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18-6.85 (m, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。

実施例 4 9

8- (4- (N-メチルアミノ) フェニル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロ  
 15 ロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1H) -オン・メタンスルホン酸  
 塩

参考例 2 3 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 2 5 → 参考例 2 6 → 参考例 2 7 → 参考例 2 8 → 実施例 4 6 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 20 TLC : Rf 0.39 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.26 (brs, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.96 (brs, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.72 (m, 2H)。

25 実施例 5 0 ~ 実施例 5 0 (4)

ベンズアルデヒドの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 2 0 → 実施

例 4 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 5 0

4 - (2 - フェノキシエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン  
5 - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.6 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 4.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 1.66 (m, 4H)。

#### 10 実施例 5 0 (1)

4 - (3 - フェノキシプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン  
ン - 1 (2 H) - オン

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.52 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 4.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55-2.30 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.64 (m, 4H)。

#### 実施例 5 0 (2)

4 - (4 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ) ベンジル) - 5,  
6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2 H) - オン・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.60 (s, 1H), 9.32 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H)。

#### 25 実施例 5 0 (3)

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラ

ジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.5 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.36 (m, 4H), 1.63 (m, 4H)。

5

#### 実施例 50 (4)

4 - (キノリン-3-イルメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.60 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H)。

#### 15 実施例 51 ~ 実施例 51 (3)

参考例 13 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体、およびベンジルアミンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 27 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 51

4 - (5 - (ピペリジン-1-イル) ペンチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・塩酸塩

TLC : Rf 0.83 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.51 (s, 1H), 9.96 (br, 1H), 3.46-3.28 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 1.84-1.54 (m, 14H),

1.44-1.26(m, 4H)。

実施例 5 1 (1)

8 - (2 - (4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル) ピペラジン - 1  
5 - イル) エチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピ  
リダジン - 5 (1 H) - オン

TLC: Rf 0.15 (塩化メチレン: メタノール: 飽和アンモニア水 = 4 : 1 : 0.5%) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  3.69 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 2.78-2.42 (m, 22H), 1.85 (m, 2H)。

10 実施例 5 1 (2)

8 - (2 - (4 - ベンジルオキシカルボニル - 1, 4 - ジアゼパネ - 1 - イ  
ル) エチル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3, d] ピリダ  
ジン - 5 (1 H) - オン・メタンスルホン酸塩

TLC: Rf 0.19 (塩化メチレン: メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.97 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 6.38 (brs, 1H),  
5.11 (s, 2H), 4.32 (brs, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 7H), 3.30-3.15 (m, 2H),  
2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (m,  
2H)。

20 実施例 5 1 (3)

4 - (4 - (モルホリン - 4 - イル) ブチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒ  
ドロフタラジン - 1 (2 H) - オン

塩酸塩:

TLC: Rf 0.29 (塩化メチレン: メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 3.10-3.00(m, 4H), 2.37-2.26(m, 4H), 2.25-2.16(m, 2H),  
1.85(t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.83-1.75(m, 2H), 1.75-1.67(m, 2H), 1.08-0.88(m, 8H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC：Rf 0.25（塩化メチレン：メタノール＝10：1）；

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.55(s, 1H), 9.52(br, 1H), 4.01-3.92(m, 2H), 3.64(t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.45-3.36(m, 2H), 3.17-2.95(m, 4H), 2.58-2.43(m, 4H), 2.43-2.34(m, 2H),  
 5 2.31(s, 3H), 1.77-1.54(m, 8H)。

#### 実施例 5 2 ～ 実施例 5 2 (3)

実施例 1 5 で製造した化合物の代わりに相当するエステル誘導体、および  
 2-アミノエタノールの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 2 4 と同  
 10 様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 5 2

8-（N-（4-ヒドロキシブチル）カルバモイルメチル）-2, 3, 4,  
 15 6-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリダジン-5（1H）-オン  
 TLC：Rf 0.54（メタノール：塩化メチレン＝1：4）；  
 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (t, J  
 = 4.8 Hz, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.03 (td, J = 6.6, 5.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J =  
 6.3 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.41 (m, 4H)。

20

#### 実施例 5 2 (1)

8-（N-（4-（モルホリン-4-イル）ブチル）カルバモイルメチル）  
 -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリダジン-5（1  
 H）-オン  
 25 TLC：Rf 0.22（メタノール：塩化メチレン＝1：4）；  
 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.06 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.55-3.52

(m, 4H), 3.32-3.31 (m, 2H), 3.18 (brs, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 8H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 4H)。

#### 実施例 5 2 (2)

- 5 8- (N- (2- (アゼパン-1-イル) エチル) カルバモイルメチル) -  
2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジンを 5 (1H)  
-オン・メタンスルホン酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (メタノール: 塩化メチレン: 飽和アンモニア水 = 2 : 8 : 0.1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.90 (s, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.30  
10 (brs, 1H), 3.45-3.35 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 6H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.33 (s, 3H),  
1.80-1.52 (m, 10H)。

#### 実施例 5 2 (3)

- 4- (N- (6-ヒドロキシヘキシル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7,  
15 8-テトラヒドロフタラジンを 1 (2H) -オン

TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 10) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.56 (s, 1H), 7.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz,  
1H), 3.38 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.63 (m,  
4H), 1.40-1.23 (m, 8H)。

20

#### 実施例 5 3 ~ 実施例 5 3 (1)

実施例 3 3 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例  
3 4 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 25 実施例 5 3

4- (N- (5-ブロモペンチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8

ーテトラヒドロフタラジンー1 (2H) ーオン

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57(s, 1H), 8.02(t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.51(t, J = 6.3 Hz, 2H),  
3.39(s, 2H), 3.04(q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 1.78(quin, J = 6.3 Hz, 2H),  
5 1.70-1.58(m, 4H), 1.48-1.30(m, 4H)。

### 実施例 5 3 (1)

4- (N- (6-プロモヘキシル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7, 8  
ーテトラヒドロフタラジンー1 (2H) ーオン

10 TLC : Rf 0.37 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (s, 1H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz,  
2H), 3.38 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.64 (m,  
4H), 1.41-1.16 (m, 6H)。

### 15 実施例 5 4 ~ 実施例 5 4 (2)

実施例 2 5 (1) で製造した化合物の代わりに実施例 5 3、実施例 2 3 (2  
3) および実施例 5 3 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 2 8 と同様の  
の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換すること  
により、以下に示す本発明化合物を得た。

20

### 実施例 5 4

4- (N- (5- (モルホリンー4-イル) ペンチル) カルバモイルメチル)  
ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンー1 (2H) ーオン

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57(s, 1H), 7.99(t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.54(t, J = 4.8 Hz, 4H),  
3.38(s, 2H), 3.02(q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46-2.33(m, 4H), 2.33-2.25(m, 4H), 2.21(t, J =

6.9 Hz, 2H), 1.68-1.58(m, 4H), 1.39(quin, J = 6.9 Hz, 4H), 1.31-1.19(m, 2H)。

#### 実施例 5 4 (1)

4 - (N - (2 - (アゾカン-1-イル) エチル) カルバモイルメチル) -  
5 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -オン・メタンスル  
ホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (メタノール : 塩化メチレン : 28%アンモニア水 = 2 : 8 :  
0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.63 (s, 1H), 9.37 (brs, 1H), 8.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.46 (s,  
10 2H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.84-  
1.49 (m, 14H)。

#### 実施例 5 4 (2)

4 - (N - (6 - (モルホリン-4-イル) ヘキシル) カルバモイルメチル)  
15 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジーン-1 (2 H) -オン・メタンス  
ルホン酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58 (s, 1H), 9.48 (brs, 1H), 8.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98-  
3.94 (m, 2H), 3.67-3.39 (m, 6H), 3.07-3.01 (m, 6H), 2.48-2.36 (m, 7H), 1.63-1.27 (m,  
20 12H)。

#### 実施例 5 5 ~ 実施例 5 5 (2)

4 - (ビス (トリメチルシリル) アミノ) フェニルマグネシウムブロマイ  
ドの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 2 2 → 参考例 2 4 → 実施例 2  
25 0 → 実施例 4 6 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によっ  
て相当する塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。



実施例 5 5

8- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン

5 TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.94(s, 1H), 9.14(br, 2H), 6.80(s, 1H), 6.79(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68(m, 1H), 5.65(s, 1H), 3.16-3.08(m, 2H), 2.37(t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77-1.65(m, 2H)。

10 実施例 5 5 (1)

8- (4-ヒドロキシフェニル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・メタンスルホン酸塩

TLC : Rf 0.29 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.40 (brs, 1H), 9.20 (brs, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.71 (m, 2H)。

実施例 5 5 (2)

20 8- (2-ヒドロキシフェニル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン

TLC : Rf 0.4 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.58(br, 1H), 9.58(br, 1H), 7.29(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88(t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96(br, 1H), 3.23-3.12(m, 2H), 2.54-2.4-(m, 2H), 1.82-1.64(m, 2H)。

25

実施例 5 6 ~ 実施例 5 6 (6)

参考例 2 4 で製造した化合物の代わりに実施例 4 3 (1) で製造した化合物、4-(ピリジン-4-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン、実施例 4 3 (2)、2 3 (1 7)、2 3 (2 2)、2 4 (1 1) および 2 4 (1 6) で製造した化合物を用いて、実施例 5 4 6 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によって相当する塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 5 6

4-(ピペリジン-3-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン・酢酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.49(br, 1H), 2.97-2.84(m, 2H), 2.53-2.42(m, 5H), 2.41-2.31(m, 4H), 2.26(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.82(s, 3H), 1.77-1.53(m, 6H), 1.40(m, 1H), 1.09(m, 1H)。

15

#### 実施例 5 6 (1)

4-(ピペリジン-4-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン・酢酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.51(br, 1H), 2.90(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.58-2.40(m, 7H), 2.40-2.32(m, 2H), 1.86(s, 3H), 1.74-1.45(m, 7H), 1.38-1.20(m, 2H), 1.10(m, 1H)。

#### 実施例 5 6 (2)

4-(ピペリジン-2-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン・酢酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.47(br, 1H), 3.01-2.91(m, 2H), 2.56-2.42(m, 6H), 2.41-2.32(m, 4H), 1.81(s, 3H), 1.80(m, 1H), 1.70-1.55(m, 6H), 1.22-1.07(m, 2H)。

#### 実施例 5 6 (3)

5 4- (N- (ピペリジン-2-イル) カルバモイルメチル) -5, 6, 7,  
8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩  
TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.64(s, 1H), 9.22(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.77(br, 2H), 4.83(m,  
1H), 3.55(s, 2H), 3.10(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.55-2.35(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.94-  
10 1.50(m, 10H)。

#### 実施例 5 6 (4)

4- (N- (ピペリジン-2-イルメチル) カルバモイルメチル) -5, 6,  
7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・メタンスルホン酸塩  
15 TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール : 28%アンモニア水 = 15 : 5 :  
1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.62 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.30-8.10 (m, 2H), 3.48 (s, 2H),  
3.40-3.00 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.82-1.20 (m, 10H)。

#### 実施例 5 6 (5)

4- (N- (2- (ピペリジン-2-イル) エチル) カルバモイルメチル)  
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン・メタンス  
ルホン酸塩  
TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール : 28%アンモニア水 = 15 : 5 :  
25 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.61 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.30-8.16 (m, 2H), 3.42 (s, 2H),

3.30-2.70 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.20 (m, 12H)。

#### 実施例 5 6 (6)

4 - (N - (2 - (ピペリジン - 3 - イル) エチル) カルバモイルメチル)  
5 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 (2H) - オン・メタンス  
ルホン酸塩

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール : 28%アンモニア水 = 15 : 5 :  
1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.57 (brs, 1H), 8.26 (brs, 2H), 8.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.39  
10 (s, 2H), 3.24-3.02 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.80-1.04  
(m, 12H)。

#### 実施例 5 7

8 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2,  
15 3 - d] ピリダジン - 5 (1H) - オン

実施例 4 (4) で製造した化合物の代わりに実施例 4 7 (2) で製造した  
化合物を用いて、実施例 2 0 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知  
の方法によって相当する塩に変換し、下記物性値を有する本発明化合物を得  
た。

20 フリー体 :

TLC : Rf 0.33 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.06 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (m,  
3H), 5.71 (s, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

ナトリウム塩 :

25 TLC : Rf 0.43 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.85 (brs, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (brs, 2H), 6.17

(brs, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

### 実施例 5 8

8 - (N - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) カルバモイルメチル)  
5 - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (1  
H) - オン

実施例 2 4 (4 4) で製造した化合物 (3 0 7 m g)、1 0 %パラジウム  
-炭素 (3 0 7 m g) およびギ酸アンモニウム (2 3 6 m g) のメタノール  
(3.00m L) 混合溶液を 3 0 分間還流した。反応混合物を室温まで冷却後、セ  
10 ライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣をメタノールおよび酢酸エチルの  
混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (1 8 7  
m g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (メタノール : 塩化メチレン : 酢酸 = 1 : 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.83 (brs, 1H), 8.06 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.18-  
15 2.09 (m, 13H), 1.69 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (m, 3H), 0.94 (m, 2H)。

### 実施例 5 9

8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2,  
3 - d] ピリダジン - 5 (1 H) - オン (化合物 A) および 8 - (ピペリジ  
20 - ン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリ  
ダジン - 5 (1 H) - オン (化合物 B)

8 - (ピリジン - 2 - イル) ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 (6 H)  
- オン (1 1 8 m g ; 3 - (ビス (トリメチルシリル) アミノ) フェニルマ  
グネシウムクロライドの代わりにピリジン - 2 - イルマグネシウムプロマイ  
25 ドを用いて参考例 2 2 → 参考例 2 3 → 参考例 2 4 と同様の目的の操作を行な  
うことにより、製造した。) にメタノール (6 m L) およびメタンスルホン

酸 (51 mg) を加えた後、酸化白金 (12 mg) を加えて、アルゴンガス雰囲気下、水素置換し、室温で 5.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1→塩化メチレン:メタノール:水=8:2:

- 5 0.2) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 A のフリー体 (14 mg) および B のメタンスルホン酸塩 (77 mg) を得た。先で得られた化合物 A および B を公知の方法で相当する塩またはフリー体に変換し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

化合物 A のフリー体:

- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン:メタノール=10:1)。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.39(br, 1H), 8.88(br, 1H), 8.59(m, 1H), 8.04(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93(m, 1H), 7.44(m, 1H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.43(t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.85-1.74(m, 2H)。

化合物 B のメタンスルホン酸塩:

- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.15 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.36(s, 1H), 8.76(br, 2H), 6.63(s, 1H), 4.21(d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.30(m, 1H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.89(m, 1H), 2.36(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 2.03(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.84-1.60(m, 6H), 1.43(m, 1H)。

化合物 B のフリー体:

- 20 TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.74(s, 1H), 7.36(s, 1H), 3.54(dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.26-3.16(m, 2H), 2.94(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65-2.50(m, 1H), 2.32(t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.79(m, 1H), 1.76-1.26(m, 7H)。

化合物 A のメタンスルホン酸塩:

- 25 TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.63(br, 1H), 9.45(br, 2H), 8.60(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.06(d,

$J = 8.4$  Hz, 1H), 7.97(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 3.40-3.33(m, 2H), 2.52-2.42(m, 2H), 2.36(s, 3H), 1.84-1.73(m, 2H)。

化合物Bの2メタンスルホン酸塩：

TLC : Rf 0.66 (塩化メチレン : メタノール : アンモニア水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.45 (m, 1H), 1.72 (m, 6H), 2.04 (d,  $J = 12.82$  Hz, 1H), 2.37 (m, 8H), 2.94 (s, 1H), 3.25 (m, 3H), 4.26 (t,  $J = 10.44$  Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 12.48 (s, 1H)。

#### 実施例59 (1) ~ 実施例59 (3)

- 10 8- (ピリジン-2-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (6H) -オン  
の代わりに、8- (ピリジン-3-イル) ピリド [2, 3-d] ピリ  
ダジン-5 (6H) -オン、8- (ピリジン-4-イル) ピリド [2, 3-  
d] ピリダジン-5 (6H) -オンおよび8- (1-ベンジルピリジン-4  
-イル) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (6H) -オンを用いて、実  
15 施例59と同様の目的の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法によっ  
て相当する塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例59 (1)

- 8- (ピリジン-3-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2,  
20 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・メタンスルホン酸塩 (化合物A)  
および8- (ピペリジン-3-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリ  
ド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン・酢酸塩

化合物A：

TLC : Rf 0.66 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.86 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.5, 5.1$  Hz, 1H), 6.20 (brs, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.41 (m,

2H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)。

化合物B :

TLC : Rf 0.12 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 2 %) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.71  
5 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.74-1.43 (m, 5H)。

#### 実施例 59 (2)

8 - (ピリジン-4-イル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2,  
3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン・メタンスルホン酸塩 (化合物A)  
10 および 8 - (ペペリジン-4-イル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリ  
ド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) - オン (化合物B)

化合物A :

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.63(br, 1H), 8.90(d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.00(d, J = 6.0 Hz,  
15 2H), 6.23(br, 1H), 3.18-3.10(m, 2H), 2.42(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.82-1.70(m,  
2H)。

化合物B のフリー体 :

TLC : Rf 0.053 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 2 %) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.94 (m, 2H),  
20 2.74-2.38 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.75-1.32 (m, 6H)。

化合物B の 2 メタンスルホン酸塩 :

TLC : Rf 0.86 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.79(br, 1H), 8.13(br, 3H), 6.40(s, 1H), 3.23-3.15(m, 2H),  
3.15-3.04(m, 2H), 2.81-2.64(m, 3H), 2.33(t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.82(s, 6H), 1.80-  
25 1.65(m, 4H), 1.64-1.46(m, 2H)。



実施例 59 (3)

8- (1-シクロヘキシルメチルピペリジン-4-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H) -オン  
 TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 4 : 1 : 2%)。

5

実施例 60 ~ 実施例 60 (7)

チオモルホリン-3-イルカルボン酸・エチルエステルまたはその代わりに相当する誘導体、および3-ニトロベンゾイルクロライドの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例2→参考例3→実施例3と同様の目的の操作に  
 10 付することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 60

4-シクロヘキセニル-6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
 15 TLC : Rf 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.27 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 13.8, 3.0 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 13.8, 11.7, 2.1 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.68-1.50 (m, 4H)。

20 実施例 60 (1)

4- (フラン-2-イル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン  
 TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.66 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58  
 25 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 14.1, 3.0 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.49 (m, 1H)。

実施例 60 (2)

4- (チオフェン-2-イル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4]  
チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

5 TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.62 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.49 (m, 1H)。

10 実施例 60 (3)

4- (チアゾール-2-イル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4]  
チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.24 (br, 1H), 7.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.36-3.20 (m, 2H), 3.03-2.83 (m, 2H), 2.41 (m, 1H)。

実施例 60 (4)

4- (ピリジン-3-イル) -6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ [1, 4]  
20 チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.70 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (br, 1H), 7.71 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 14.1, 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1, 10.8 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)。

実施例 60 (5)

4- (1, 3-ジオキサインダン-5-イル) -6, 7, 9, 9a-テトラ  
ヒドロ [1, 4] チアジノ [4, 3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2  
H) -オン

5 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.10-8.00 (brs, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H),  
6.01 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 3.20-  
3.02 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H)。

10 実施例 60 (6)

4- (ピリジン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4,  
3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

TLC : Rf 0.36 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 7.90 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H),  
15 7.50 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

実施例 60 (7)

4- (ナフタレン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ [1, 4] チアジノ [4,  
3-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン

20 TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.96 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 4H), 7.62-7.53 (m, 3H), 6.28 (s,  
1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H)。

実施例 61

25 4- (ピペラジン-1-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン  
-1 (2H) -オン・塩酸塩

- 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オン (150 mg; CAS Registry No. 89981-21-5; 薬学雑誌, 82, 302-303 (1962) 記載化合物) のエチレングリコール (1.6 mL) 懸濁液に、ピペラジン (420 mg) を加え、200℃で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、
- 5 冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=20:1→10:1) で精製し、標題化合物のフリー体 (64 mg) を得た。先で得られたフリー体のメタノール (2.0 mL) 溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で攪拌後、濃縮した。残渣をメタノールおよび酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (21 mg) を得た。
- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=20:5:2);
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.31 (s, 1H), 8.98 (brs, 2H), 3.24-3.02 (m, 8H), 2.58-2.30 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 4H)。
- 15

### 実施例 6 2

- 8-(ピペラジン-1-イル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (1H)-オン
- 20 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H)-オンの代わりに8-クロロピリド [2, 3-d] ピリダジン-5 (6H)-オン (Chem. Pharm. Bull., 13(5), 586-593 (1965) 記載化合物) を用いて、実施例 6 0 → 実施例 5 9 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。
- 25 TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=20:5:2);
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.26-3.04 (m, 8H), 3.02-2.88 (m,

3H), 2.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H)。

### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性

5 成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ 4- (N- (2-アミノエチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8  
- テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン .....5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) .....0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) .....0.1 g

10 ・ 微結晶セルロース .....4.7 g

### 製剤例 2

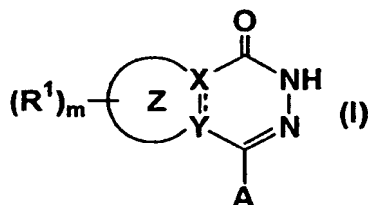
以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml  
ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活

15 性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ 4- (N- (2-アミノエチル) カルバモイルメチル) - 5, 6, 7, 8  
- テトラヒドロフタラジン-1 (2H) - オン .....2.0 g
- ・ マンニトール ..... 20 g
- ・ 蒸留水 .....1000ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 (式中、R<sup>1</sup>は、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシ基、(4)水酸基、  
(5)ハロゲン原子、(6)ニトロ基、(7)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、(8)C 2～8アシル基、(9)フェニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基、または(10)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基で置換されたC 2～8アシル基を表わし、

10 R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、

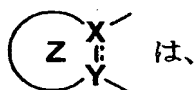
(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

XおよびYは、それぞれ独立して、

(1)C、(2)CH、または(3)Nを表わし、

----- は、

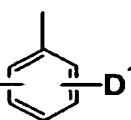
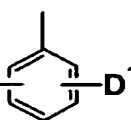
15 (1)一重結合または(2)二重結合を表わし、



(1)一部または全部飽和されたC 3～10の単環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された3～10員の単環式ヘテロ環アリールを表

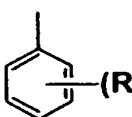
20 わし、

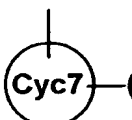
Aは、(1)A<sup>1</sup>、(2)A<sup>2</sup>、(3)A<sup>3</sup>、(4)A<sup>4</sup>、または(5)A<sup>5</sup>を表わし、

A<sup>1</sup>は、 (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>——D<sup>1</sup>—D<sup>2</sup>—D<sup>3</sup> を表わし、

A<sup>2</sup>は、—E<sup>1</sup>—E<sup>2</sup>—E<sup>3</sup>—E<sup>4</sup> を表わし、

A<sup>3</sup>は、—G<sup>1</sup>——G<sup>2</sup> を表わし、

5 A<sup>4</sup>は、 (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> を表わし、

A<sup>5</sup>は、 (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> を表わし、

D<sup>1</sup>は、

(1)—NR<sup>6</sup>C(O)—基、(2)—NR<sup>6</sup>C(S)—基、(3)—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>—基、(4)  
—CH<sub>2</sub>—NR<sup>6</sup>—基、(5)—CH<sub>2</sub>—O—基、(6)—OC(O)—基、(7)—CH  
10 <sub>2</sub>—NR<sup>6</sup>C(O)—基、(8)—NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>7</sup>—基、(9)—NR<sup>6</sup>C(O)  
O—基、(10)—NR<sup>6</sup>C(S)NR<sup>7</sup>—基、(11)—NR<sup>6</sup>—基、または(12)—NR<sup>6</sup>  
<sup>6</sup>C(=NR<sup>7</sup>)—基を表わし、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)フェニル基、または(4)フェニル基で  
15 置換されたC1～8アルキル基を表わし、

D<sup>2</sup>は、

(1)C1～8アルキレン基、(2)C2～8アルケニレン基、(3)Cyc2、(4)—(C  
1～4アルキレン)—O—(C1～4アルキレン)—基、(5)—(C1～4ア  
ルキレン)—S—(C1～4アルキレン)—基、(6)—(C1～4アルキレン)

—NR<sup>8</sup>— (C 1～4アルキレン) —基、(7)— (C y c 2) — (C 1～8アルキレン) —基、(8)— (C 1～8アルキレン) — (C y c 2) —基、または(9)— (C 1～4アルキレン) — (C y c 2) — (C 1～4アルキレン) —基を表わし、

5 R<sup>8</sup>は、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシカルボニル基、(4)フェニル基、または(5)フェニル基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

D<sup>3</sup>は、

10 (1)水素原子、(2)—NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基、(3)C y c 3、(4)—OR<sup>11</sup>基、(5)COOR<sup>12</sup>基、(6)CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基、(7)シアノ基、(8)ハロゲン原子、(9)—C (=CR<sup>15</sup>) NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基、または(10)—NR<sup>18</sup>C (=NR<sup>19</sup>) NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>基を表わし、

R<sup>9</sup>およびR<sup>13</sup>は、それぞれ独立して、

15 (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C y c 3、(6)C 1～8アルコキシ基、(7)C 2～8アルケニルオキシ基、(8)C 2～8アルキニルオキシ基、または(9)C y c 3、C 1～8アルコキシ基、C 1～8アルキルチオ基、シアノ基、水酸基、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

20 R<sup>10</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ独立して、

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C 1～8アルコキシカルボニル基、(6)C 2～8アシル基、(7)C 3～8シクロアルキル基、(8)C y c 4、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルコキシカルボニル基、または(9)C 1～8アルコキシ

25 シ基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それぞれ独立して、



- (1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、  
 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ独立して、  
 (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシカルボニル基、  
 (4)フェニル基、または(5)フェニル基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、  
 5 し、  
 $R^4$ は、  
 (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシ基、(4)水酸基、  
 (5)ハロゲン原子、(6)ニトロ基、または(7) $NR^{22}R^{23}$ 基を表わし、  
 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立して、  
 10 (1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、  
 $E^1$ は、C 1～4アルキレン基を表わし、  
 $E^2$ は、  
 (1)–C(O)NR<sup>24</sup>–基、(2)–NR<sup>24</sup>C(O)–基、(3)–NR<sup>24</sup>–基、(4)  
 –C(O)O–基、または(5)–S–基を表わし、  
 15  $R^{24}$ は、  
 (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、または(3)フェニル基で置換されたC 1  
 ～8アルキル基を表わし、  
 $E^3$ は、  
 (1)単結合、または(2)C 1～8アルキレン基を表わし、  
 20  $E^4$ は、  
 (1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、  
 (4)Cyc 5、(5) $NR^{25}R^{26}$ 基、(6)OR<sup>27</sup>基、(7)SR<sup>27</sup>基、(8)COOR<sup>27</sup>  
 基、(9)2個のOR<sup>25</sup>基で置換されたC 1～8アルキル基、(10)1～3個のハ  
 ロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基、(11)シアノ基、または(12)C 2  
 25 ～8アシル基を表わし、  
 $R^{25}$ は

(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C y c 5、または(6)C y c 5またはOR<sup>28</sup>基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>26</sup>は、

- 5 (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシカルボニル基、(4)フェニル基、または(5)フェニル基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>27</sup>は、

- (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C y c 5、または(4)C y c 5で置換  
10 された置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>28</sup>は、

(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

G<sup>1</sup>は、C 1～8アルキレン基を表わし、

C y c 1は

- 15 (1)一部または全部飽和されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わし、

G<sup>2</sup>は、

- 20 (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシカルボニル基、(4)C 2～8アシル基、(5)C y c 6、(6)1～2個のC y c 6、水酸基、またはC 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基またはC 2～8アルケニル基、(7)C y c 6で置換されたC 1～8アルコキシカルボニル基、(8)－C(O)－C y c 6基、(9)ニトロ基、(10)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>基、(11)C 1～8アル  
25 コキシ基、または(12)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

$R^{41}$ および $R^{42}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、

$R^5$ は、

- (1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 1～8アルコキシ基、(4)水酸基、  
5 (5)ニトロ基、(6) $NR^{29}R^{30}$ 基、(7) $NR^{29}R^{30}$ 基で置換されたC 1～8アルキル基、(8) $NHSO_2OH$ 基、(9)アミノ基、(10)シアノ基、(11)ハロゲン原子、(12)Cyc 8、または(13)Cyc 8で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

$R^{29}$ および $R^{30}$ は、それぞれ独立して、

- 10 (1)水素原子、または(2)C 1～8アルキル基を表わし、  
Cyc 2、Cyc 3、Cyc 4、Cyc 5、Cyc 6、およびCyc 8は、それぞれ独立して、  
(1)一部または全部飽和されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1  
15 ～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わし、

Cyc 7は、

- (1)一部または全部飽和されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1  
20 ～4個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールを表わすが、Cyc 7はベンゼン環を表わさず、

Cyc 2、Cyc 3、Cyc 4、Cyc 5、Cyc 6、およびCyc 8は、

- (1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 1～8アルコキシ基、  
25 (4)ハロゲン原子、(5)トリハロメチル基、(6)トリハロメトキシ基、(7)C 1～8アルコキシカルボニル基、(8)オキシ基、(9)C 1～8アルコキシ基またはフェ

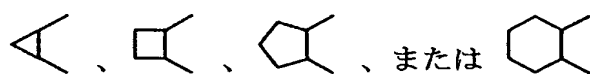
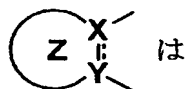
ニル基で置換されたC 1～8アルキル基、(10)水酸基、および(11)NR<sup>2</sup><sup>9</sup>R<sup>3</sup>

°基から選択される1～3個の基で置換されてもよい；

mおよびnは、それぞれ独立して、1または2を表わす。

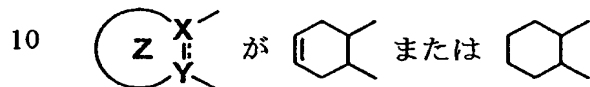
ただし、

- 5 (i) AがA<sup>1</sup>またはA<sup>2</sup>を表わすとき、



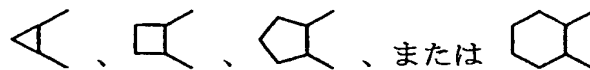
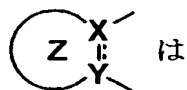
を表わさず、

- (ii) AがA<sup>4</sup>を表わし、かつ



を表わすとき、R<sup>5</sup>は水酸基またはC 1～8アルコキシ基を表わさず、

- (iii) AがA<sup>5</sup>を表わすとき、



- 15 を表わさず、

- (iv) 以下に示す(1)～(13)の化合物は除く；

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4a, 5, 8, 8a-テトラヒドロフタラジーン-1(2H)-オン、

(2) 4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフ  
20 タラジーン-1(2H)-オン、

(3) 4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1,

- 2, 4] トリアジン-1 (2H) -オン、
- (4) 4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (5) 4-(4-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (6) 4-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (7) 4-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (8) 4-(4-ブロモフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (9) 7-ヒドロキシ-4-フェニル-6, 7, 8, 8a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-1 (2H) -オン、
- (10) 4-フェニル-8, 8a-ジヒドロ[1, 3]チアゾロ[3, 4-d][1, 2, 4]トリアジン-1 (2H) -オン、
- (11) 4-(ピリジン-4-イルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (12) 4-t-ブトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン、
- (13) 4-エトキシカルボニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1 (2H) -オン。

で示される縮合ピリダジン誘導体化合物またはその薬学的に許容される塩。

2.



25

が一部または全部飽和された C 3 ～ 7 の単環式炭素環アリールであり、A が A<sup>1</sup>である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

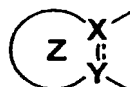
5 3.



が一部または全部飽和された C 3 ～ 7 の単環式炭素環アリールであり、A が A<sup>2</sup>である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

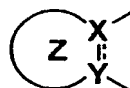
4.



が一部または全部飽和された C 3 ～ 7 の単環式炭素環アリールであり、A が A<sup>3</sup>である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその

15 薬学的に許容される塩。

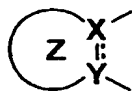
5.



が一部または全部飽和された C 3 ～ 7 の単環式炭素環アリールであり、A が

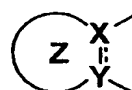
20 A<sup>4</sup>または A<sup>5</sup>である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

6.



- が酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された 3～7 員の単環式ヘテロ環アリールであり、かつ A が A<sup>1</sup> である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。
- 5

7.



- が酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された 3～7 員の単環式ヘテロ環アリールであり、かつ A が A<sup>2</sup> である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。
- 10

8.



15

- が酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された 3～7 員の単環式ヘテロ環アリールであり、かつ A が A<sup>3</sup> である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

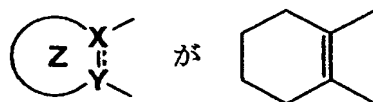
9.



が酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む一部または全部が飽和された 3～7 員の単環式ヘテロ環アリールであり、かつ A が A<sup>4</sup> または A<sup>5</sup> である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

5

10.



である請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

11. 請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物または薬学的に許容される塩を有効成分として含有するポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤。

15 12. 請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする虚血性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、緑内障、糖尿病、糖尿病合併症、ショック、頭部外傷、脊髄損傷、腎不全、痛覚過敏の予防および／または治療剤。

20 13. 請求の範囲 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗レトロウイルス剤。

14. 請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗癌療法の増感剤。

25



15. 請求の範囲1項に記載の一般式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤。

16. 虚血性疾患が脳梗塞である、請求の範囲12項に記載の予防および／  
5 または治療剤。

17. 実施例1から62のいずれかに記載の請求の範囲1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01694

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D237/32, 401/06, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12,  
409/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K31/501,  
31/502, 31/5025, 31/53, 31/5377, 31/541, 31/542, 31/55,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D237/32, 401/06, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12,  
409/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K31/501,  
31/502, 31/5025, 31/53, 31/5377, 31/541, 31/542,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Migliara, Onofrio; Petruso, Salvatore; Sprio, Vincenzo, Hydrazinolysis of 4-acyl and 4-ethoxycarbonyl-3H-imidazo[1,5-b]pyridazine-5,7-(6H)diones: 8-oxo-1,4,7,8-tetrahydropyridazino[4,5-c]pyridazine, 8-oxo-7,8-dihydropyridazino[4,5-c]pyridazine and 5,8-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyridazino[4,5-c]pyridazine derivatives, Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17(3), 529-31	1, 9
X	Chem.abstr., Vol.65, (1966), the abstract No. 13692g, Hahn, W.E.; Radzynkiewicz, R., Reactions of dimercaptomaleic acid derivatives. IV. Synthesis of some bicyclic systems containing 1,4-dithiin ring, Lodz. Towarz. Nauk, Wydzial III, Acta.Chim. (1965), 10, 31-8	1, 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 March, 2003 (12.03.03)

Date of mailing of the international search report  
25 March, 2003 (25.03.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01694

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/44726 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 January, 2000 (24.01.00), Full text & EP 1148053 A	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01694

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/551, 31/554, A61P3/10, 7/08, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00,  
27/06, 29/00, 31/12, 31/18, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification  
(IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/55, 31/551, 31/554

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D237/32, 401/06, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 409/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K 31/501, 31/502, 31/5025, 31/53, 31/5377, 31/541, 31/542, 31/55, 31/551, 31/554, A61P3/10, 7/08, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/06, 29/00, 31/12, 31/18, 37/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D237/32, 401/06, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 409/12, 417/12, 471/04, 487/04, 513/04, A61K 31/501, 31/502, 31/5025, 31/53, 31/5377, 31/541, 31/542, 31/55, 31/551, 31/554

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Migliara, Onofrio; Petruso, Salvatore; Sprio, Vincenzo, Hydrazinolysis of 4-acyl and 4-ethoxycarbonyl-3H-imidazo[1,5-b]pyridazine-5,7-(6H)diones: 8-oxo-1,4,7,8-tetrahydropyridazino[4,5-c]pyridazine, 8-oxo-7,8-dihydropyridazino[4,5-c]pyridazine and 5,8-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyridazino[4,5-c]pyridazine derivatives, Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17(3), 529-31	1, 9
X	Chem. abstr., vol. 65, (1966), the abstract No. 13692g, Hahn, W. E.; Radzynkiewicz, R., Reactions of dimercaptomaleic acid de	1, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.03.03

国際調査報告の発送日

25.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	rivatives. IV. Synthesis of some bicyclic systems containing 1,4-dithiin ring, Lodz. Towarz. Nauk, Wydzial III, Acta Chi m. (1965), 10, 31-8  WO 00/44726 A (小野薬品工業株式会社) 2000. 01. 24, 文献全体 & EP 1148053 A	1-17